Aus der Abteilung Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor: Professor Dr.W.Dölle
der Medizinischen Klinik
der Universität Tübingen

WAS IST GESICHERT IN DER LEBERSCHUTZTHERAPIE ?

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Ute Close, geb. Reinhardt
aus Erlangen

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536519_0052

Aus der Abteilung Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor: Professor Dr.W.Dölle
der Medizinischen Klinik
der Universität Tübingen

WAS IST GESICHERT IN DER LEBERSCHUTZTHERAPIE ?

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Ute Close, geb. Reinhardt
aus Erlangen

1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer
Berichterstatter: Professor Dr. H. Malchow
(Professor Dr. W. Dölle)

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	EINZELSUBSTANZEN	6
2.1.	Fruktose	6
2.1.1.	Substanz und Biochemie	6
2.1.2.	Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus	6
2.1.3.	Tierversuche	6
2.1.4	Untersuchungen am Menschen	6
2.1.5.	Tabelle zu Fruktose	8
2.2.	Vitamine	
2.2.1	Substanzen und Biochemie	9
2.2.2.	Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus	9
2.2.3.	Tierversuche	9
2.2.4.	Untersuchungen am Menschen	9
2.3.	Vitamin B 12	1o
2.3.1	Substanz und Biochemie	1o
2.3.2.	Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus	1o
2.3.3.	Tierversuche	1o
2.3.4.	Untersuchungen am Menschen	11
2.3.5.	Tabelle zu Vitamin B 12, Folsäure	12
2.4.	Nikotinsäure	16
2.4.1.	Substanz und Biochemie	16
2.4.2.	Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus	16
2.4.3.	Tierversuche	16
2.4.4.	Untersuchungen am Menschen	17
2.4.5.	Tabelle zu Nikotinsäure	18
2.5.	Orotsäure	19
2.5.1	Substanz und Biochemie	19
2.5.2.	Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus	19
2.5.3.	Tierversuche	19
2.5.4.	Untersuchungen am Menschen	2o
2.5.5.	Tabelle zu Orotsäure	21

		Seite
2.6.	Thioktsäure	23
2.6.1.	Substanz und Biochemie	23
2.6.2.	Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus	23
2.6.3.	Tierversuche	23
2.6.4.	Untersuchungen am Menschen	23
2.6.5.	Tabelle zu Thioktsäure	25
2.7.	Leberhydrolysat	27
2.7.1.	Substanz und Biochemie	27
2.7.2.	Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus	27
2.7.3.	Tierversuche	27
2.7.4.	Untersuchungen am Menschen	27
2.7.5.	Tabelle zu Leberhydrolysat	29
2.8.	Essentielle Phospholipide	31
2.8.1.	Substanz und Biochemie	31
2.8.2.	Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus	31
2.8.3.	Tierversuche	31
2.8.4.	Untersuchungen am Menschen	32
2.8.5.	Tabelle zu essentielle Phospholipide	33
2.9.	Schwefelhaltige Substanzen	35
2.9.1.	Substanzen und Biochemie	35
2.9.2.	Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus	35
2.9.3.	Tierversuche	35
2.9.4.	Untersuchungen am Menschen	35
2.9.5.	Tabelle zu schwefelhaltige Substanzen (Methionin, Cystein)	37
2.1o.	Silymarin	38
2.1o.1.	Substanz und Biochemie	38
2.1o.2.	Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus	38
2.1o.3.	Tierversuche	38
2.1o.4.	Untersuchungen am Menschen	39
2.1o.5.	Tabelle zu Silymarin	4o
2.11.	Ornithin und Alpha-Ketoglutarat ("Ammoniaksenkende Aminosäuren")	43
2.11.1.	Substanz und Biochemie	43
2.11.2.	Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus	43
2.11.3.	Tierversuche	43
2.11.4.	Untersuchungen am Menschen	43
2.11.5.	Tabelle zu "Ammoniaksenkende Aminosäuren"	45

Seite

2.12. Anabole Steroide 47
2.12.1. Substanz und Biochemie 47
2.12.2. Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus 47
2.12.3. Tierversuche 47
2.12.4. Untersuchungen am Menschen 47
2.12.5. Tabelle zu Anabole Steroide 49

2.13. D-Penicillamin 51
2.13.1 Substanz und Biochemie 51
2.13.2 Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus 51
2.13.3. Tierversuche 51
2.13.4. Untersuchungen am Menschen 51
2.13.5. Tabelle zu D-Penicillamin 53

3. SCHLUSSBETRACHTUNG

3.1. Ergebnisse 55
3.1.1. Ergebnisse der Tierversuche 55
3.1.2. Die Wirksamkeit bei verschiedenen Lebererkrankungen 55
3.1.2.1. Akute Hepatitis 55
3.1.2.2. Chronische Hepatitis 56
3.1.2.3. Leberzirrhose 56
3.1.2.4. Koma hepaticum 57
3.1.3. Nebenwirkungen und Verträglichkeit 57
3.1.4. Lebensverlängernde Wirkung und Herabsetzung der Komplikationsrate 58

3.2. Wertung der Ergebnisse 59
3.2.1. Stellungnahmen anderer Autoren und offene Fragen 59
3.2.2. Die Übertragbarkeit der Tierversuche auf die Klinik 6o
3.2.3. Methodische Probleme bei der klinischen Testung von Lebertherapeutika 61

4. ZUSAMMENFASSUNG 63

5. LITERATURVERZEICHNIS 64

LEBENSLAUF 89

1. EINLEITUNG

In der Bibliothek von Niniveh im Zweistromland wird die Leber in der Keilschriftliteratur bereits erwähnt. Sie sollte das Zentralorgan des Blutes darstellen (NEUBURGER und PAGEL 19o2).

Auch zur Zeit des Hippokrates galt die Leber als der Bildungsort des Blutes. Man war der Meinung, daß sie das Blut über die Hohlvene in den Körper aussendet. Man kannte an Leberkrankheiten "3 Wassersuchtarten und 3 Leberleiden" (NEUBURGER und PAGEL 19o2, SUDHOFF 1922). Es wird auch über eine empirische Therapie des hepatischen Abszesses, der Hyatiden-Zyste und des Aszites berichtet. Zur Entleerung von Leberabszessen sollte nach dem Corpus Hippocraticum (5. und 4. Jahrh. A.D.) das Kauterium oder das Messer verwendet werden. Den Patienten mit Leberzirrhose gab Hippokrates bereits rohe Leber zu essen. Erisistratos (3oo-25o A.D.) durchschnitt bei Abszessen der Leber die Bauchwandungen und die Häute der Leber, um Arzneimittel direkt auf die Leber zu applizieren (NEUBURGER und PAGEL 19o5, FRANKEN 1974).

Galen von Pergamon (2. Jahrh. A.D.) ist der Begründer der wissenschaftlich ausgerichteten Hepatologie. Die Lehre von der Struktur, Funktion und Pathologie des Leberorgans nimmt im Corpus Galenicum erstmals feste Form an: Die Leber stellt das Kardinalorgan der vegetativen Sphäre und der ernährenden Kräfte dar. Sie ist der Ort der Blutbildung und setzt die gesamte resorbierte Nahrung, Chylus genannt, durch eine Art Weingärung in Blut um. Von hier aus wird es dann über die Venen in den ganzen Körper geschickt. Galen vermehrte den Arzneischatz erheblich ("Galenische Drecksapotheke mit Hunde- und Menschenkot"). (MANI 1967, SUDHOFF 1922)

An Galens Vorstellungen über die Leberfunktion, wie auch an einem Großteil seiner anderen Theorien wurde im Mittelalter dogmatisch festgehalten. Erst im 16. Jahrhundert entwickelte sich die Leberforschung auf Grund der menschlichen Anatomie. Man fand heraus, daß die Leber nicht den Ort der Blutbildung darstellt, sondern lediglich die Galle produziert, und entdeckte den wahren Kreislauf des Blutes und den Verlauf der Chylusgefäße (MANI 1967).

Als Ursache der Hepatitis, der Leberzirrhose wie auch des Abszesses der Leber stellte man sich eine Hyperämie vor, die sogenannte Leberkongestion. SAUNDERS schreibt 1793 zu diesem Thema Folgendes:

"Allein hat die Congestion einige Zeit lang gedauert, und

ist der tonische Zustand der Gefäße beträchtlich geschwächt worden, so ist, werden nicht die wirksamsten Mittel gebraucht, die Folge entweder eine Eiterung, wenn die Entzündung heftig, oder eine Verhärtung, wenn sie mäßig gewesen ist; und auf diese Weise kann, dünkt mich, eine Leberentzündung, welche Anfangs hitzig war, späterhin in einen Zustand der Verhärtung übergehen." (SAUNDERS 1793)

Die Leberkongestion sollte durch verschiedenartige exogene Noxen, aber auch durch die Verdauungshyperämie oder die Menstruation bedingt sein (QUINCKE 1912, SAUNDERS 1793). Unter ungünstigen Umständen entwickele sich dann eine "vascular disorder" und daraus ein Abszess (ANNESLEY 1828). Zur Behandlung der Leberkongestion macht SAUNDERS (1793) die folgenden Angaben:

"62. Bey hitzigen Entzündungen der Leber, ebenso wie anderer Organe, ist die antiphlogistische Kurart angezeigt, ...

63. Die Hauptsache bey dieser Kurart besteht im Aderlassen. Die Menge des wegzulassenden Blutes, eben so wie die Wiederholung dieser Operation, beruht blos auf der Heftigkeit der Symptome, die Wirkung auf den Puls, und den Umständen jedes besonderen Falles.

64. Blasenpflaster, auf die Gegend der Leber gelegt, unterstützen die Wirkung des Aderlassens gar sehr, und müssen daher, wenn man eine Zertheilung bewirken will, sehr frühzeitig angewandt werden ...

66. In Aderlassen und blasenziehenden und laxierenden Mitteln scheint der Haupttheil der antiphlogistischen Methode zu bestehen." (SAUNDERS 1793)

Daneben wandte man Emetica und Diuretica an, besonders das Calomel (SAUNDERS 1793, ANNESLEY 1828, MOREHEAD 1856).

"82. Die Neigung der hitzigen Leberentzündung, sich mit einer verhärteten und krankhaften Struktur entweder der ganzen Leber oder eines Theils derselben zu endigen, ist in einigen Fällen so stark, daß durch eine mäßige Wirkung des Quecksilbers ihr nicht Widerstand geleistet werden kann. Hier muß durch dieses Mittel eine stärkere Wirkung hervorgerufen werden. Anstatt nämlich den Puls

nur wenig zu verändern, und im Munde blos ein unangenehmes Gefühl zu erzeugen, müssen wir die Wirkung des Quecksilbers bis zur Erregung eines gelinden Speichelflusses verstärken, welcher, einige Zeit lang unterhalten, das Übel meistens hebt." (SAUNDERS 1793)

Andere Ärzte zogen Salpetersäure, Ammonium chloratum oder Tartarus stibiatus vor (HASPER 1831, DUTROULEAU 1856). Diese Behandlungsmethoden wurden während des ganzen 19. Jahrhunderts, z.T. noch im 2o. Jahrhundert angewandt.

Erst im 19. Jahrhundert wurden die Ärzte in die Lage versetzt, sowohl mikroskopisch als auch makroskopisch ihre Diagnose zu stellen. Laennec grenzte die Leberzirrhose als eigenes Krankheitsbild ab. Man behandelte sie mit Diät und mit dem Aderlaß durch Blutegel und Schröpfköpfe (QUINCKE 1912).
1896 injizierte Vidal zum ersten Mal Leberextrakte subkutan. Obwohl diese Therapieform anfangs ermutigend erschien, verschwand sie bald wieder: "Die Organtherapie hat wohl wenig Aussicht auf Erfolg bei der Zirrhose" (QUINCKE 1912). Weiterhin wurden um die Jahrhundertwende häufig Mineralwasserkuren verschrieben, vor allem in Karlsbad, Marienbad und Vichy, bei Patienten, "wo entweder größere Empfindlichkeit von Magen und Darm besteht oder wo schon parenchymatöse Veränderungen der Leber im Anzug sind" (QUINCKE 1912).

Handelte es sich um eine dekompensierte Zirrhose mit Aszites, so versuchte man zunächst durch Diuretica (vor allem Calomel) und Purgativa, dem Körper Wasser zu entziehen. Im 19. Jahrhundert war die Bailliepille, die sich aus Digitalis, Scilla und Calomel zusammensetzte, sehr verbreitet - in jenen Tagen sicher eine optimale Therapie (FRANKEN und FALK 1974).

Punktionen wurden häufig durchgeführt (QUINCKE 1912, EWALD 1913):

"Das souveräne Mittel bleibt bei einigermaßen entwickeltem Aszites die Punktion desselben. Ich habe schon vor langen Jahren (1885) die frühzeitige, und wenn nötig, oft wiederholte Punktion empfohlen und gezeigt, daß der dadurch bedingte Eiweißverlust belanglos, die Entlastung der Gefäße dagegen höchst wertvoll für die lokale und allgemeine Zirkulation ist. In einem Falle habe ich in anfänglich 4-6-wöchentlichen Intervallen 173 Punktionen

> durchgeführt und bin, je länger, je mehr, ein Anhänger derselben geworden, trotz der Bedenken, die Stadelmann zu Unrecht dagegen erhebt." (EWALD 1913)

Schließlich versuchte man durch die "Talma'sche Omentopexie" die Leberzirrhose operativ zu versorgen.(FRANKEN und FALK 1974)

Hatte sich ein Leberabszess entwickelt, so behandelte man ihn zunächst konservativ wie eine Hepatitis. Besondere Bedeutung hatte die Lokaltherapie: Blasenpflaster (ABERCROMBIE 1828, SAUNDERS 1973), gegen die örtlichen Schmerzen kalte und warme Umschläge, Formentationen, trockene Schröpfköpfe sowie Hautreize in Form von Senfteigen oder Vesikatoren (EULENBERG 1887). Wegen der oft starken Schmerzen, wegen des Fiebers oder zur Ruhigstellung des Darmes verabreichte man Ende des letzten Jahrhunderts Opium (GEIGEL 1889) und Chinin (EULENBERG 1887). Die Punktion oder Spaltung von Leberabszessen wurde seit Hippokrates vorgenommen. Erst mit dem Emetin (=Ipecacuanha-Wurzel) fand man 1911 ein spezifisches Therapeuticum, das die Amöbenvermehrung hemmt (FRANKEN 1968).

Bis in die dreißiger Jahre unseres Jahrhunderts wurde der Fortschritt in der Erforschung der Gelbsucht durch die (Irr-) Lehre VIRCHOWS (1858) über den Icterus catarrhalis gehemmt:

> "In der Regel denkt man sich die Sache so, daß sich zuerst ein Duodenal- oder Gastroduodenal-Katarrh entwickelt, der sich von da auf die Schleimhaut der Gallenwege fortsetze und mehr oder weniger hoch in die Leber aufsteige (Hepatitis). Dieses ist eine für viele Fälle falsche Vorstellung. In der Regel reicht der Katarrh nur bis an das Ostium duodenale des Duct. choledochus ... Häufig findet sich ein zäher weisser Schleimpropf an dieser Stelle ..."

Bis 193o änderte sich auch wenig an den therapeutischen Praktiken: Man verschrieb weiterhin Diäten, Mineralwässer, Diuretica, Calomel und Rizinus sowie rectale Öleingießungen zur Behebung der Darmträgheit, Umschläge in der Lebergegend, Punktionen von Aszites und Abszessen, Essig- und Zitronabreibungen gegen Hautjucken, später dann Cholagoga (MOHR 1926). STRÜMPELL und SEYFARTH empfehlen 1934 den Traubenzucker für die Behandlung der Leberzirrhose (STRÜMPELL u. SEYFARTH 1934). 194o wurden die Leber-

hydrolysate wieder in die Lebertherapie eingeführt und, besonders in den fünfziger Jahren viele der Substanzen, die heute unter der Bezeichnung "Leberschutztherapie" zusammengefaßt werden.

Wenn man den langen Weg der Leberforschung überblickt und die zahlreichen Versuche betrachtet, den oft schwerkranken Patienten zu helfen, dann wird deutlich, wie schwierig das Erforschen der Krankheitsursachen bei diesem Organ ist und um wie viel problematischer sich eine wirksame Therapie gestaltet. (Man bedenke die 173 Aszitespunktionen an einem Patienten und die Letalitätsrate von 8o - 9o % nach Abszeßöffnung).

Da die Probleme bis heute größtenteils ungelöst sind, läßt sich das umfangreiche Angebot von Leber-Medikamenten verstehen, die seit den 4oer Jahren auf den Markt gekommen sind. Trotz ihrer weit verbreiteten Anwendung ist aber relativ wenig über diese sogenannten "Leberschutztherapeutika" bekannt. Daher soll hier der Versuch unternommen werden, die Fakten über eine Reihe von Substanzen zusammenzutragen. Berücksichtigt wurden jeweils die Eigenschaften und die Biochemie, die Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus, die zur Untersuchung herangezogenen Tierversuche, wie auch die bekannt gewordenen Untersuchungen am Menschen. Durch eine kritische Beurteilung der vorhandenen Literatur wurde dann versucht, die Frage nach der Wirksamkeit der derzeit verwendeten sogenannten "Leberschutz-Medikamente" abzuklären.

2. EINZELSUBSTANZEN

2.1 FRUKTOSE

2.1.1. Substanz und Biochemie

Die D (-) Fruktose (früher Laevulose) wird über eine Hexokinase in die Glykolyse eingeschleust, in der Leber vorwiegend mittels Fruktokinase und 1-Phosphofruktoaldolase zu Dihydroxyacetonphosphat und D-Glycerinaldehyd abgebaut. Die Fruktose kann rascher umgesetzt werden als andere Zucker und wird unabhängig von Insulin assimiliert (LEUTHARDT, 1960).

2.1.2. Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus

Fruktose wird bei Lebererkrankungen gegeben, um ausreichend Kohlenhydrate zur Glykogenbildung und als Energieträger bereitzustellen. Es wird erwartet, daß eine beschleunigte Glukuronidsynthese Abbau und Entgiftung zahlreicher Substanzen fördert (HEILMEYER und BECK 1969, KÜHN und KUNTZ 1967).

2.1.3. Tierversuche

In Tierexperimenten konnte gezeigt werden, daß die Infusion von Fruktose in hoher Dosierung zu einem ATP-Verlust und einer Verminderung von Adenosinphosphaten in der Leber führt, während Fruktose-1-Phosphat vermehrt wird. Die Proteinsynthese wird eingeschränkt (BURCH et al. 1969, MÄENPÄÄ et al. 1968). Dabei kommt es zu morphologischen Störungen des glatten und rauhen endoplasmatischen Retikulums der Leberzelle (YU et al. 1974), zur Bildung von Cytolysosomen und zu einem Verlust von Ribosomen (PHILLIPS et al. 1970).

2.1.4. Untersuchungen am Menschen

MICHEL et al. (1965) fanden, daß die Infusion von Fruktose keinen Einfluß auf die ATP-, ADP- oder AMP-Konzentration im Lebervenenblut hat. Dies gilt für Lebergesunde und Zirrhosekranke. Pyruvat und Lactat dagegen steigen im Lebervenenblut nach Fruktoseinfusionen bei Gesunden etwas ausgeprägter als bei Zirrhotikern

an. BRODANOVA (1973) bestätigt diesen Anstieg des Lactat und des Lactat/Pyruvat-Quotienten nach Infusion von Fruktose. Gleichzeitig fand sie einen Abfall der freien Fettsäuren. KAUTZSCH (1965) zeigte, daß 4o - 6o g Fruktose täglich die bei der akuten Hepatitis beobachtete Glykogenverarmung der Leberzelle nicht aufhalten kann. BODE, BUNGARTZ und DÖLLE (1976) verglichen in einer retrospektiven Untersuchung die Wirkung von Fruktose-Infusionen bei 1o9 Patienten mit einer Kontrollgruppe von 91 Patienten, die in späteren Jahren aufgenommen wurden und keine Fruktose-Infusionen mehr erhielten. Die Befunde zeigten, daß Fruktose-Infusionen keine Wirkung auf den Verlauf einer akuten Virushepatitis haben. Auch HEILMEYER und BECK (1969) konnten keinen therapeutischen Effekt von Laevulose-Infusionen bei der akuten Virushepatitis bemerken. CRAIG und CRANE berichteten 1971 über eine Lactatacidose als Komplikation eines Leberversagens, nachdem 4oo g Fruktose täglich als 4o %ige Lösung infundiert wurden. Diese Autoren sind ebenso wie WOODS und ALBERTI (1972), die Lactatacidosen nach Fruktose-Infusionen bei Schock, Diabetis mellitus und gestörter Leberfunktion beobachteten, der Ansicht, daß Fruktose bei der Behandlung des Leberversagens kontraindiziert ist.

2.1.5. Tabelle zu Fruktose

Autoren	Erkrankung	n	Dauer	Krit.	Beurteilung
HEILMEYER u. BECK, 1969	akute Hepatitis	126	-	2	keine signifikanten Unterschiede
KAUTZSCH, 1965	akute Virushepatitis	296	12 Wochen	2	Lebergehalt an Glykogen herabgesetzt trotz Laevuloseinfusion
BODE et al. 1976	akute Virushepatitis	2oo	mindestens 3 Wochen	1	retrospektiv, keine signifikanten Unterschiede
MICHEL et al. 1965	Zirrhose	41	2o Min.	1	kein Anstieg von ATP, ADP, AMP im Lebervenenblut, Anstieg der Laktat- und Pyruvatkonzentration nach Fruktose
BRODANOVA et al. 1973	kompensierte Zirrhose	25	75 Min.	1	Anstieg des Lactats und des Lactat-Pyruvat-Quotienten bei Gesunden und Zirrhotikern

Krit. = Kriterien, 0 = unkontrolliert, 1 = kontrolliert,
2 = randomisiert, 3 = randomisiert, doppelblind

2.2. VITAMINE

(ohne Vitamin B 12 und Nikotinsäure)

2.2.1. Substanzen und Biochemie

Vitamine sind meist als Coenzyme wirksam und in zahlreichen Stoffwechselabläufen eingeschaltet. Sie sind unentbehrlich und können vom menschlichen Organismus nicht selbst synthetisiert werden. Mangelzustände führen zu typischen Erkrankungen (GREENGARD 1975, STROHMEYER 1973).

2.2.2. Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus

Den Vitaminen wird eine pharmakologische Wirkung zugeschrieben. Es wird angenommen, daß sie die Entgiftungsfunktion der Leber verbessern, die Leberzellen vor toxischen und degenerativen Erkrankungen schützen, sowie Dysproteinaemien ausgleichen.

2.2.3. Tierversuche

Tierversuche, die die Wirkung der Vitamine bei Leberkrankheiten überprüfen, sind nicht bekannt.

2.2.4. Untersuchungen am Menschen

Bei akuter und chronischer Hepatitis, Fettleber und Leberzirrhose wurden Vitamine gegeben. Diese Untersuchungen sind jedoch unzureichend kontrolliert, die zugrunde liegenden Krankheiten teils mangelhaft definiert, teils ist das Krankengut inhomogen. Darüberhinaus wurden häufig Kombinationspräparate verabreicht, so daß zu den Einzelsubstanzen keine Aussage gemacht werden kann (BÖRNER 197o, KÜHN und BAUR 196o, HEINRICH 1966, THALER 197o).

Bei chronischen Alkoholikern mit Leberzirrhose kann infolge der Fehlernährung ein Folsäuremangel auftreten (THALER 197o). Das Unvermögen, fettlösliche Vitamine zu resorbieren, wenn die Fettverdauung aus Mangel an Gallensäuren gestört ist, kann bei bestimmten Lebererkrankungen zum Mangel an Vitamin A, D, E und K führen, die dann substituiert werden müssen.

2.3. VITAMIN B 12

2.3.1. Substanz und Biochemie:

Vitamin B 12 kann ausschließlich von Bakterien und Aktinomyceten synthetisiert werden. Der Mensch ist auf die Zufuhr mit der Nahrung angewiesen. Vitamin B 12 ist am Stoffwechsel labiler Methyl- und Carboxylgruppen beteiligt, spielt bei der Umwandlung von Triglyceriden in Phosphatide und bei der Purinsynthese eine Rolle. Besonders dort, wo Zellteilungen stattfinden, wird proportional der Nucleinsäuresynthese Cobalamin gebraucht. Es katalysiert die Umwandlung von Methylmalonyl-CoA in Succinyl-CoA. Fehlt es, dann wird vermehrt Methylmalonat im Urin ausgeschieden. Mangel an Vitamin B 12 führt zur perniziösen Anämie. Die Behandlung dieser Krankheit ist bisher die einzige unumstrittene Indikation für Vitamin B 12 (STROHMEYER 1973, WILMANNS und BURGMANN 1968, HEINRICH 1966).

2.3.2. Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus:

Weil Vitamin B 12 bedeutungsvolle Stellen im Stoffwechsel einnimmt, soll es die Leberzellfunktion bessern und die Regeneration nach Nekrosen erleichtern. Ein bei Hepatitis und Zirrhose erniedrigter intrazellulärer Vitamin B 12 Gehalt (HEINRICH 1966) soll ausgeglichen werden (WILMANNS und BURGMANN 1968). Der Blutspiegel ist bei der akuten Hepatitis etwa parallel dem Bilirubinanstieg vorübergehend erhöht (HEINRICH 1966).

2.3.3. Tierversuche:

Nach einer Leberschädigung wird während der Regenerationsphase vermehrt Vitamin B 12 benötigt (LEEVY et al. 1964). Obwohl früher angenommen wurde, daß Vitamin B 12 die CCl 4-Schädigung verhindern und die Regeneration danach fördern kann, konnten diese Befunde nicht bestätigt werden (HEINRICH 1966). Ein protektiver Effekt gegen alkoholinduzierte Verfettung bei der Ratte ist nicht zu erzielen (LIEBER und DE CARLI 1966). Im Allyltest bei der Ratte hat Vitamin B 12 keinen Einfluß auf die Ausdehnung der Nekrosen (EGER 1956).

2.3.4. Untersuchungen am Menschen:

Die therapeutische Wirkungslosigkeit der Vitamin B 12 Therapie bei der akuten Virushepatitis wurde bereits von HEINRICH (1966) postuliert, weil 1. die biochemischen Voraussetzungen nicht gegeben sind, 2. die pathophysiologischen Grundlagen fehlen und 3. eine klinische Wirksamkeit unbewiesen ist.

Die wenigen Arbeiten, die kontrolliert und statistisch ausgewertet sind, ergaben keine Hinweise auf eine therapeutische Wirkung des Cobalamins bei der akuten und chronischen Hepatitis, der alkoholischen Leberschädigung und der Zirrhose, wie der Tabelle zu entnehmen ist.

2.3.5. Tabelle zu Vitamin B 12, Folsäure

Autoren	Erkrankung	n	Dauer	Krit.	Beurteilung
KÜHN u. BAUR 196o	akute Hepatitis	27	5 Wochen	1	kein Einfluß niedriger Dosen von B 12
JAIN u. MUKERJI 196o	akute Hepatitis	26	-	2	Verkürzung der akuten Phase unter B 12
BÖRNER, 197o	akute Hepatitis	72	4-7 Wochen	1	retrospektive Untersuchung, subjektiv günstiger Eindruck
BÖRNER, 1972	Zirrhose	136	-	1	subjektiv besser durch B 12, schlechte Kontrollgruppen, keine Randomisation
KAUTZSCH, 1965	akute Hepatitis	296	12 Wochen	2	kein klinisch verwertbares Resultat
DIEDRICH, 1968	akute Hepatitis	8	bis 16 Wochen	0	subjektiv gebessert
DIEDRICH, 1968	Zirrhose	6	-	0	kein Einfluß

Krit. = Kriterien, 0 = unkontrolliert, 1 = kontrolliert,
2 = randomisiert, 3 = randomisiert, doppelblind

2.3.5. Tabelle zu Vitamin B 12, Folsäure (Fortsetzung)

Autoren	Erkrankung	n	Dauer	Krit.	Beurteilung
EBERHARDT et al. 1975	chron. Hepatitis	66	8 Wochen	2	keine therapeutische Wirksamkeit von hochdosiertem Vitamin-B-Komplex
STRÜBEL et al. 1965	chron. Hepatitis	4o	5 Jahre	1	kein Einfluß, retrospektive Untersuchung
STRÜBEL et al. 1965	Zirrhose	34	5 Jahre	1	kein Einfluß, retrospektive Untersuchung
NEUGEBAUER et al. 1969	chron. Hepatitis	376	6 Wochen	1	chronische Hepatitis nicht definiert, subjektiv gebessert, statistisch nicht gesichert
NEUGEBAUER et al. 1969	Leberzirrhose	133	6 Wochen	1	keine statistische Sicherung
ANDRE, 1966	chron. Hepatitis	198	4 Wochen	0	subjektiv günstige Wirkung, keine statistische Sicherung

Krit. = Kriterien, 0 = unkontrolliert, 1 = kontrolliert,
2 = randomisiert, 3 = randomisiert, doppelblind

2.3.5. Tabelle zu Vitamin B 12, Folsäure (Fortsetzung)

Autoren	Erkrankung	n	Dauer	Krit.	Beurteilung
ANDRE, 1966	Leberzirrhose	11	4 Wochen	0	subjektiv günstige Wirkung, keine statistische Sicherung
KLEINSORGE u. DÖKERT, 1969	akute Hepatitis u. chron. Hepatitis	77	-	1	Besserung statistisch nicht zu sichern
WILDHIRT, 1965	Leberzirrhose	59	länger als 5 Wochen	0	subjektiv Besserung, keine statistische Sicherung
WILDHIRT, 1965	chron. Hepatitis	39	länger als 5 Wochen	0	subjektiv Besserung, keine statistische Sicherung
BOEDER et al. 1966	chron. Hepatitis	4o	länger als 4 Jahre	0	keine statistische Sicherung, günstiger Eindruck
KOLLATZ et al. 1965	Leberzirrhose	2o	23 Monate	0	bei 17 von 3o Patienten Besserung bei longitudinaler Studie anhand von Serumeiweiß und Morphologie angenommen. Keine statistische Sicherung

Krit. = Kriterien, 0 = unkontrolliert, 1 = kontrolliert,
2 = randomisiert, 3 = randomisiert, doppelblind

2.3.5. Tabelle zu Vitamin B 12, Folsäure (Fortsetzung)

Autoren	Erkrankung	n	Dauer	Krit.	Beurteilung
KOLLATZ et al. 1965	chron. Hepatitis	1o	23 Monate	0	bei 17 von 3o Patienten Besserung bei longitudinaler Studie anhand von Serumeiweiß und Morphologie angenommen. Keine statistische Sicherung.

Krit. = Kriterien, 0 = unkontrolliert, 1 = kontrolliert,
2 = randomisiert, 3 = randomisiert, doppelblind

2.4. NIKOTINSÄURE

2.4.1. Substanz und Biochemie:

Nikotinsäure wird mit der Nahrung zugeführt oder aus Tryptophan synthetisiert. Nikotinsäure ist Vorläufer der Pyridinnukleotide NAD und NADP, die im Stoffwechsel als Coenzyme wirken. Die klassische Mangelkrankheit - Pellagra - wird durch gleichzeitigen Mangel anderer B-Vitamine, Tryptophanmangel und intensive Sonnenbetrahlung hervorgerufen (STROHMEYER 1973). In pharmakologischen Dosen (1 - 3 g/die) erweitert Nikotinsäure, nicht aber das Säureamid, kurzdauernd die Hautgefäße und führt dadurch zu einem gesteigerten Herzzeitvolumen und dem "Flush", einer heftigen Rötung der Haut. Diese Eigenschaft schließt die Substanz von Doppelblindstudien praktisch aus. Nikotinat senkt den Cholesterol- und Triglyceridspiegel des Blutes (GREENGARD 1975).

2.4.2. Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus:

Eine Erweiterung der Endstrombahn soll das Sauerstoff- und Nährstoffangebot in der minderdurchbluteten zirrhotischen oder fibrotischen Leber verbessern. Nikotinat soll die NAD und NADP-Synthese induzieren und dadurch günstig in den Stoffwechsel eingreifen (BRENNER 197o). In hohen Dosen wird Nikotinat auch bei der Behandlung der Schizophrenie verwendet (MOSHER 197o).

2.4.3. Tierversuche:

Bei der Ratte entstehen Fettlebern, wenn Nikotinsäure oder Nikotinamid, welches 2 - 3 mal so toxisch ist, verfüttert werden (MOSHER 197o). SCHNACK (1972) beobachtete eine signifikante Steigerung des Galleflusses sowie eine vermehrte Durchblutung der Sinusoide. BRENNER (197o) gibt ebenso wie SCHNACK (1972) den Rückgang toxischer Verfettungen in verschiedenen Schädigungsmodellen der Rattenleber an. WAGNER und WAGNER-HERING (1971) sahen keine Wirkung von Nikotinat. Eine Verbesserung der Lebersinusdurchblutung ist bisher im Tierversuch nicht überzeugend nachgewiesen.

2.4.4. Untersuchungen am Menschen:

ASSHEUER und MITARBEITER (1973) nehmen auf Grund ihrer scintigrafischen Perfusionsstudien eine hämodynamische Wirkung mit vermehrter Leberdurchblutung an. Statistisch erwiesen ist sie nicht. Wahrscheinlich ist sie Folge eines gesteigerten Herzzeitvolumens. Der geringfügigen Besserung biochemischer Parameter bei chronischen Lebererkrankungen über die sowohl HILT und REITMEIER (1973) als auch SCHNACK(1972) berichteten, stehen hepatotoxische Nebenwirkungen gegenüber. Nach einer Zusammenstellung von MOSHER (197o) kommt es unter der Therapie mit ca. 3 g Niacin gelegentlich zu reversiblen Störungen der Bromthaleinelimination und zu Transaminasenanstieg.In 3 Fällen wurde eine Gelbsucht beobachtet und bei 1 Patienten eine ausgeprägte Leberzellinsuffizienz. WINTER und BOYER (1973) berichten über portale Fibrose und Cholostase nach hochdosierter Nikotinamidtherapie (9 g/die) und empfehlen, diese Substanz bei abnormer Leberfunktion nicht hochdosiert und über längere Zeit zu geben.

2.4.5. Tabelle zu Nikotinsäure

Autoren	Erkrankung	n	Dauer	Krit.	Beurteilung
SCHNACK, 1972	Zirrhose	39	16 Wochen	3	GOT und LAP nach Behandlung besser als vorher. Gruppen untereinander nicht vergleichbar
HILT und REITMEIER, 1973	Fettleberhepatitis chron. aggr. + pers. Hepatitis	84	4-12 Wochen	1	Besserung von GLDH unter der Behandlung
DOHRMANN und KESSEL, 1975	chron. Leberer-krankung	112	8 Wochen	1	günstige Ergebnisse ergeben sich vor und nach Behandlung, jedoch nicht im Vergleich der Gruppen
ASSHEUER et al. 1973	Zirrhose	13	2o Minuten	0	Durchblutungsförderung

Krit. = Kriterien, 0 = unkontrolliert, 1 = kontrolliert,
2 = randomisiert, 3 = randomisiert, doppelblind

2.5. OROTSÄURE

2.5.1. Substanz und Biochemie:

Die Orotsäure ist eine Vorstufe der Pyrimidinnucleotide. Sie kann aus Aspartat und Carbamylphosphat in der Leber in ausreichender Menge synthetisiert werden. Milch ist besonders reich an Orotsäure. Uridindiphosphat, aus Orotat synthetisiert, ist Coenzym bei der Biosynthese von Glykosiden und Glykogen sowie bei der Glucuronidierung (SCHWIETZER, 1963).

2.5.2. Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus:

Die Zufuhr von Orotsäure soll die Nucleinsäuresynthese und konsekutiv die Proteinsynthese fördern, Leberschäden verhindern und die Regeneration nach Nekrosen beschleunigen.

2.5.3. Tierversuche:

Die Überlebenszeit von Ratten mit Thiacetamid induzierter Leberzirrhose wird signifikant verlängert, wenn der Diät Orotsäure zugegeben wird (SCHWIETZER 1956). Leberzellverfettungen nach 2/3 Teilhepatektomie scheinen geringer ausgeprägt zu sein (PETZOLD et al. 197o). Die Galaktosaminhepatitis wird verhindert (KEPPLER et al. 197o). Die histochemischen Veränderungen im Enzymmuster, die durch Galaktosamin produziert werden, sollen nach Orotatgabe ausbleiben (PETZOLD und NEUPERT 1972). In den Versuchen von GORDONOFF und SCHNEEBERGER (1959) schützt Orotsäure vor einer Zirrhose und verlängert die Überlebenszeit bei Ratten, denen eine zirrhogene Diät gegeben wird. SZELENY (197o) fand eine statistisch nicht gesicherte Aktivitätssteigerung der Succinat-Dehydrogenase, der Glukose-6-Phosphatase, der GPT und Serindehydrase in der Rattenleber nach Gabe von Orotat. Im Gegensatz zu diesen protektiven Wirkungen steht die Beobachtung, daß eine Diät mit 1 % Orotat bei Ratten Fettlebern hervorruft (STANDERFER und HANDLER 1955). EDREIRA und MITARBEITER (1974) berichten, daß Orotat die Entwicklung einer Fettleber infolge langdauernder Alkoholaufnahme bei der Ratte weder verhüten, noch verzögern kann. KRATZSCH und PETZOLD (1966) zeigten, daß Orotsäure beim Kaninchen nicht zu einer Leberverfettung führt, die CCl_4 Fibrose nicht verhindern, vielleicht aber hemmen kann.

2.5.4. Untersuchungen am Menschen:

Sowohl bei den unkontrollierten als auch bei einer Studie, die eine Kontrollgruppe führt (KOBAYASHI 1963), wurden überwiegend günstige Ergebnisse berichtet, ohne daß bislang der positive klinische Eindruck auch statistisch gesichert werden konnte (siehe Tabelle).

2.5.5. Tabelle zu Orotsäure

Autoren	Erkrankung	n	Dauer	Krit.	Beurteilung
DIEDRICH, 1968	akute Hepatitis	8	16 Wochen	0	kein Einfluß
FUJISAWA et al. 1962	akute Hepatitis	82	bis 2 Jahre	0	82 - 95 % besser
FUJISAWA et al. 1962	chron. Hepatitis	115	2 Jahre	0	57 % Besserung
FUJISAWA et al. 1962	Zirrhose	122	2 Jahre	0	51 % Besserung
MONGES und SALDUCCI, 1969	akute Hepatitis	5	bis 6 Woch.	0	subjektiv und objektiv besser
MONGES und SALDUCCI,1969	chron. Hepatitis	6	6 Wochen	0	gering besser
MONGES und SALDUCCI,1969	Zirrhose	23	6 Wochen	0	Besserung bei 2o von 23 Patienten

Krit. = Kriterien, 0 = unkontrolliert, 1 = kontrolliert,
2 = randomisiert, 3 = randomisiert, doppelblind

2.5.5. Tabelle zu Orotsäure (Fortsetzung)

Autoren	Erkrankung	n	Dauer	Krit.	Beurteilung
WILDHIRT u. SELMAIR, 1967	akute Hepatitis	99	bis 7 Woch.	0	keine Nebenwirkungen, keine Leberverfettung unter Cholinorotat
KOBAYASHI et al. 1963	chron. Hepatitis	9	-	2	deutlich leichte Besserung

Krit. = Kriterien, 0 = unkontrolliert, 1 = kontrolliert,
2 = randomisiert, 3 = randomisiert, doppelblind

2.6. THIOKTSÄURE

2.6.1. Substanz und Biochemie

Thioktsäure ist im Tier- und Pflanzenbereich weit verbreitet und zählt nicht zu den essentiellen Nahrungsfaktoren des Menschen. Mangelerscheinungen sind nicht bekannt geworden (MÖLLER et al. 1967). Die Thioktsäure ist Teil eines Multienzymkomplexes, der oxidative Decarboxylierungen wie z.B. die Reaktion von Pyruvat zu Acetyl-CoA katalysiert. In der Leber wird die größte Konzentration gefunden (BREUER et al. 1962).

2.6.2. Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus:

Thioktsäure soll bei Lebererkrankungen die Durchblutung steigern, die Funktionsproben bessern und pathologische Fetteinlagerungen verhüten.

2.6.3. Tierversuche:

WAKISAKA (1963) zeigte an der Rhodanbildung in der Leber eine verstärkte Entgiftungsfunktion bei Kontrolltieren und mit CCl_4 vergifteten Kaninchen. Gebessert wurde auch die Bromtahleinreaktion. Die Mitoserate nach Teilhepatektomie der Ratte war unter Thioktsäure gesteigert. Nach experimentellen Untersuchungen von PETZOLD (1959) hemmt die Thioktsäure die Einlagerung von Fett in die Leberparenchymzelle, fördert aber nicht dessen Abtransport. Die angeführten Tierversuche sind nicht statistisch gesichert.

2.6.4. Untersuchungen am Menschen:

Untersucht wurde Thioktazid als Medikament bei der akuten und chronischen Hepatitis, der Leberzirrhose, dem mechanischen Ikterus und der Stauungsleber.

Thioktazid steigert die Leberdurchblutung bei akuter Hepatitis und Leberzirrhose (KUMMER und OTT 1959). Die Untersuchungen von SCHREIBER et al. (1961) über die Ammoniakentgiftung der Leber zeigen kein einheitliches Bild. Die in der Tabelle angeführten Arbeiten sprechen durchweg von einem günstigen Eindruck der Wirksamkeit, können aber keine statistische Absicherung liefern, die Kontrollgruppen fehlen zumeist. Während BREUER und MITARBEITER

(1962) bei mittelschwerer kompensierter Leberzirrhose unter Thioktsäure eine Steigerung der Cholinesteraseaktivität fanden und die Wirkung der Thioktsäure hinsichtlich dieser bestimmten Leberpartialfunktion als objektivierbar bezeichnen, hält die statistisch nicht gesicherte Aussage einer näheren Prüfung nicht stand. Die Kontrollgruppe ist mit der Patientengruppe nicht vergleichbar, weil die Ausgangswerte der Cholinesteraseaktivität ganz unterschiedlich sind.

2.6.5. Tabelle zu Thioktsäure

Autoren	Erkrankung	n	Dauer	Krit.	Beurteilung
KÜHN u. BAUR, 1960	akute Hepatitis	166	5 Wochen	1	Dosierung: 0,4 mg/d i.v.; keine Veränderung des Krankheitsverlaufes, Krankenhausaufenthalt nicht verkürzt
KUMMER u. OTT, 1959	Diverse Leberer-krankungen	26	keine Angaben	1	Dosierung: 60 mg/d; eine geringfügige Steigerung der Leberdurchblutung wurde beobachtet
MÖLLER et al. 1967	chron. Hepatitis Leberzirrhose	107	70 Tage	0	Dosierung: 100 mg/d; bei nekrotischen Schüben: Glucocorticoide, dann Thioktsäure, überwiegend günstige Ergebnisse
SCHREIBER et al. 1961	Leberzirrhose	18	3 Tage	0	Dosierung: 50 mg/d; die Thioktsäure hatte keinen Einfluß auf Klinik und NH_4-Spiegel

Krit. = Kriterien, 0 = unkontrolliert, 1 = kontrolliert,
2 = randomisiert, 3 = randomisiert, doppelblind

2.6.5. Tabelle zu Thioktsäure (Fortsetzung)

Autoren	Erkrankung	n	Dauer	Krit.	Beurteilung
BRINKMANN, 1971	akute Hepatitis Zirrhose	58	6 Wochen	1	Dosierung: 1oo mg/d i.v.; "Glucocorticoidrebound" am Verhalten von GOT und GPT nicht signifikant
BRINKMANN, 1971	chron. Hepatitis	37	6 Wochen	1	"Glucocorticoidrebound" am Verhalten von GOT und GPT signifikant gesenkt
BREUER et al. 1962	Leberzirrhose	15	7 Wochen	1	Cholinesterase-Aktivität steigt an. Kontrollgruppe nicht vergleichbar

Krit. = Kriterien, 0 = unkontrolliert, 1 = kontrolliert,
2 = randomisiert, 3 = randomisiert, doppelblind

2.7. LEBERHYDROLYSAT

2.7.1. Substanz und Biochemie:

Leberextraktpräparate werden aus homogenisierten Tierlebern hergestellt und enthalten u.a. größere Mengen an Purinen, besonders Adenin, Xanthin und Hypoxanthin. Obwohl zugeführte Purinbasen in der Tat für die körpereigene Nucleinsäuresynthese verwendet werden können, ist es nicht erforderlich, sie mit der Nahrung zuzuführen, da sie in ausreichender Menge selbst synthetisiert werden. Xanthin ist ein Abbauprodukt des Nucleinsäurestoffwechsels.

2.7.2. Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus:

Der Einsatz von Leberextrakten geht von der Vorstellung aus, daß die Leber durch die Zufuhr von Stoffwechselprodukten, die einen komplizierten Syntheseweg haben, entlastet wird.

2.7.3. Tierversuche:

Bei der CCl_4-Intoxikation der Rattenleber fand man, daß Leberhydrolysate eine Verkleinerung der Nekrosebezirke, eine Verbesserung der biochemischen Parameter, sowie einen verstärkten Abtransport von Fett aus den Leberepithelien bewirken (STILLE und WACHTER 1952, PAPPAS et al. 1974, HARTMANN 1953). Die günstige Wirkung kann protektiv sein oder wird in unmittelbarem Anschluß an die CCl_4-Intoxikation (in den ersten 96 Stunden) beobachtet. EGER (1956) fand im Allylalkoholtest, daß von insgesamt 8 Präparationen nur ein Hydrolysat gut wirksam war, daß Adenin und Guanin nur einen mäßigen, Xanthin, Hypoxanthin, Ribo- und Desoxyribonukleinsäure keinen Effekt bei der Verhinderung von Leberzellnekrosen haben.

2.7.4. Untersuchungen am Menschen:

Es liegen nur wenige Untersuchungen vor (siehe Tabelle). Zumeist wurden die Präparate bei der chronischen Hepatitis und der Leberzirrhose gegeben. Nur eine der Arbeiten ist ausreichend kontrolliert und statistisch ausgewertet. Diese zeigt im Doppelblindversuch, daß bei der Leberzirrhose nach 3-monatiger Behandlung

keine signifikante Wirksamkeit entdeckt werden konnte (TOGHILL et al. 1969). Die kontrollierte Doppelblindstudie, die PREZIOSI und MITARBEITER (1975) veröffentlichten, wird in der Tabelle nicht erwähnt, weil die zugrunde liegenden Krankheitsbilder nicht klar definiert und die zur Beurteilung der Besserung herangezogenen Parameter ungeeignet sind.

2.7.5. Tabelle zu Leberhydrolysat

Autoren	Erkrankung	n	Dauer	Krit.	Beurteilung
GOHR u. GÖRGES 1953	chron. Hepatitis	26	bis 8 Woch.	0	subjektiv besser
GOHR u. GÖRGES 1953	Zirrhose	7	bis 8 Woch.	0	3 subjektiv leicht gebessert
WEITHALER, 1956	chron. Hepatitis	1o	4–9 Monate	0	Normalisierung
WEITHALER, 1956	Zirrhose	37	4–9 Monate	0	bei 11 Patienten Besserung
BOECKER, 1956	Zirrhose	11o	bis 5 Jahre	0	Überlebensrate nach 36 Monaten: 43 %
TOGHILL et al. 1969	Zirrhose	2o	3 Monate	3	keine statistisch signifikanten Unterschiede
KALLAI und KOCIĆ 1969	chron. Hepatitis	15	3 Monate	1	die kurze Arbeit läßt eine sichere Beurteilung der Ergebnisse nicht zu

Krit. = Kriterien, 0 = unkontrolliert, 1 = kontrolliert,
2 =randomisiert, 3 = randomisiert, doppelblind

2.7.5. Tabelle zu Leberhydrolysat (Fortsetzung)

Autoren	Erkrankung	n	Dauer	Krit.	Beurteilung
KALLAI und KOCIĆ 1969	komp. u. dekompens. Zirrhose	29	3 Monate	1	die kurze Arbeit läßt eine sichere Beurteilung der Ergebnisse nicht zu.

Krit. = Kriterien, 0 = unkontrolliert, 1 = kontrolliert,
2 = randomisiert, 3 = randomisiert, doppelblind

2.8. ESSENTIELLE PHOSPHOLIPIDE

2.8.1. Substanz und Biochemie:

Die "essentiellen Phospholipide" bestehen aus Glycerin, das in Position 3 ein Phosphatidylcholin trägt, während in alpha$_1$- und beta-Stellung mehrfach ungesättigte Fettsäuren stehen. Cholin gehört zu den Methylgruppendonatoren. Die Glycerinphosphatide werden als hauptsächliche Transportform der Plasmalipide in der Leber gebildet. Ein Mangel an Methylgruppen führt zur Umschaltung der Phosphatidsynthese auf die Triglyceridsynthese, wobei eine Leberverfettung entsteht (BUDDECKE 1973). Die Phospholipide sind Bausteine biologischer Membranen (VAN DEENEN 1972). Die Zufuhr mehrfach ungesättigter Fettsäuren senkt den Lipid- und Cholesterinspiegel des Blutes durch eine Steigerung des Fettstoffwechsels (BÖHLE 1964). In den ersten 3 Lebensmonaten ist Linolsäure ein essentieller Nahrungsbestandteil. Später werden Mangelerscheinungen, die auf ein Fehlen essentieller Fettsäuren zurückgehen, nicht mehr beobachtet (GLATZEL 1976).

2.8.2. Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus:

Funktion, Erhaltung und Regeneration der Zellstruktur sind abhängig von der Fähigkeit der Membranbildung. Die essentiellen Phospholipide sollen Membranstrukturen wieder herstellen und die gestörte Leberfunktion damit normalisieren. Die Regeneration des Lebergewebes soll gefördert werden, die Umwandlung der Neutralfette und des Cholesterins in transportfähige Formen, sowie eine Stabilisierung der Galle soll erreicht werden. Die Leber soll von der energieverzehrenden Syntheseleistung der Phospholipidsynthese entlastet werden.

2.8.3. Tierversuche:

Oral gegebene essentielle Phospholipide wirken bei der akuten CCl_4-Vergiftung der Ratte gemessen am Verhalten der Transaminasen, der Lipide und des Albumin-Globulinquotienten antihepatotoxisch (RAUEN et al., 1973). Auch noch bei der fortgeschrittenen CCl_4-Zirrhose der Ratte sollen die essentiellen Phospholipide einen protektiven Effekt haben (MAROS et al., 1973). LEKIM und BETZING (1974) zeigten, daß bei intravenöser Gabe essentielle Phospholipide als intakte Moleküle beim Kontrolltier und bei der Galaktosamin-

Hepatitis in die Leberzellen eingebaut werden. BARTSCH und GERBER (1975) fanden, daß die Zunahme der Neutrallipide nach CCl_4-Gabe durch essentielle Phospholipide vermindert wird. Die Leberverfettung nach Orotat wird dagegen nicht beeinflußt, ebensowenig die Verfettung nach partieller Hepatektomie. Die DNS-Synthese nach partieller Hepatektomie wird jedoch erhöht.

2.8.4. Untersuchungen am Menschen:

Neben 2 Arbeiten, die Kontrollgruppen führen (KAUTZSCH 1965, WEGNER 1965) zeigen auch die übrigen angeführten Arbeiten im wesentlichen subjektive Verbesserungen oder Besserungen ausgewählter Einzelparameter an, ohne statistische Sicherung. Die Wirksamkeit einer Therapie mit essentiellen Phospholipiden bei Lebererkrankungen ist bisher nicht erwiesen. Zumindest scheinen Schäden oder Nebenwirkungen nicht beobachtet worden zu sein.

2.8.5. Tabelle zu essentielle Phospholipide

Autoren	Erkrankung	n	Dauer	Krit.	Beurteilung
KAUTZSCH, 1965	akute Hepatitis	36	3 Monate	1	kein wesentlicher Unterschied
WEGNER, 1965	akute Hepatitis	8o	3o-33 Tage	1	in der Kontrollgruppe Rest-Spätschäden etwas häufiger, aber statistisch nicht gesichert
WALLNÖFER und HANUSCH, 1972	akute Hepatitis	157	5 Jahre	1	retrospektive Studie, keine Angaben zur Art und Größe der Kontrollgruppe. Raschere Normalisierung der biochemischen Parameter gegenüber einem Vergleichskollektiv aus früheren Jahren
WALLNÖFER und HANUSCH, 1973	persist. Hepatitis	41	5 Jahre	0	retrospektive Studie. Nach biochemischen Kriterien "deutliche Besserung"

Krit. = Kriterien, 0 = unkontrolliert, 1 = kontrolliert,
2 = randomisiert, 3 = randomisiert, doppelblind

2.8.5. Tabelle zu essentielle Phospholipide (Fortsetzung)

Autoren	Erkrankung	n	Dauer	Krit.	Beurteilung
WALLNÖFER und HANUSCH, 1973	chronische Hepatitis	192	5 Jahre	0	retrospektive Untersuchung. GPT und Histologie bei chron. aggr. Hepatitis in 34 % besser
WALLNÖFER und HANUSCH, 1973	Zirrhose	13o	5 Jahre	0	in 17,5 % deutliche Besserung der Aktivitätszeichen
MÜTING et al. 1972	chron. Lebererkrankung	43	8 Monate	0	keine signifikanten Änderungen
STOLL, SCHOLZ, HAASE, 1976	akute Hepatitis Leberzirrhose	32 11	4-8 Woch. 4-8 Woch.	0 0	günstige Beurteilung bei Verlaufsbeobachtungen

Krit. = Kriterien, 0 = unkontrolliert, 1 = kontrolliert,
2 = randomisiert, 3 = randomisiert, doppelblind

2.9. SCHWEFELHALTIGE SUBSTANZEN

(Cystein, Methionin)

2.9.1. Substanzen und Biochemie:

Cystein ist keine essentielle Aminosäure, sondern kann aus Methionin synthetisiert werden. Beide Aminosäuren sind wichtige Quellen des organisch gebundenen Schwefels. Methionin ist darüberhinaus ein Methylgruppendonator (BUDDECKE 1973).

2.9.2. Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus:

Schwefelhaltige Aminosäuren werden unter der Vorstellung gegeben, daß die zugeführten Sulfhydrylgruppen (SH-Gruppen) ihrerseits SH-Gruppen in Enzymen vor einer Oxydation schützen (BRUNS und NOLTMANN 1959, PETZOLD 1960). Methionin soll als Methylgruppendonator in der Cholinsynthese Leberverfettungen verhindern können. Da bei Leberkranken eine erhöhte Methioninausscheidung und verminderte Glutathionspiegel nachgewiesen wurden, schloß man auf einen erhöhten Bedarf der kranken Leber an SH-Gruppen und empfahl die Zufuhr von Cystein und Methionin (MÜTING 1952, GROS und KIRNBERGER 1953, VOIT 1954).

2.9.3. Tierversuche:

Tierversuche deuten auf eine Schutzwirkung von Methionin bzw. Cystein gegenüber experimentellen Vergiftungen mit Tetrachlorkohlenstoff, Allylalkohol und Äthionin hin (GUTBROD et al. 1957, KRÜCKEMEYER und ANDERS 1961, MAROS et al. 1971, RAUEN et al. 1973.) WAGNER und WAGNER-HERING konnten bei Leberzellnekrosen infolge kohlenhydratreicher Diät weder an jungen noch erwachsenen Tieren eine prophylaktische oder kurative Wirkung von Cystein oder Methionin erkennen (WAGNER und WAGNER-HERING 1971).

2.9.4. Untersuchungen am Menschen:

Die vorliegenden Arbeiten, die eine therapeutische Wirksamkeit des Cysteins und des Methionins beim Menschen belegen sollen, sind nicht beweiskräftig (siehe Tabelle). Weil kontrollierte, randomisierte klinische Studien fehlen, sind bisher weder Wirksamkeit noch Unwirksamkeit nachgewiesen. Auf gefährliche Nebenwirkungen

machen WEBSTER und GABUDZA aufmerksam. Sie beobachteten bei 3 Patienten mit alkolholischer Zirrhose und Aszites einen signifikanten Anstieg des Ammoniums oder einer verwandten Substanz im Portalvenenblut nach Gabe von lo g Methionin. Daraus schließen die Autoren, daß Methionin ein hepatisches Koma auslösen kann (WEBSTER und GABUDZA 1957). Nach Zufuhr größerer Mengen Methionin, kann vermehrt Methylmerkaptan gebildet werden und ein Methionin-Koma entstehen (KÜHN und KUNZ 1967, THALER 1968, TRUX 1974).

2.9.5. Tabelle zu schwefelhaltige Substanzen (Methionin, Cystein)

Autoren	Erkrankung	n	Dauer	Krit.	Beurteilung
SCHOLTHOLT, 1962	akute Virushepatitis	6	5 Wochen	0	1 Rezidiv, 1 Übergang in Zirrhose, 2 Patienten mit Status asthmaticus wurden beobachtet.
KÜHN u. BAUR 196o	akute Virushepatitis	2o7	5 Wochen	1	Krankenhausaufenthalt und Biochemie in beiden Gruppen identisch (BAL zeigte eine ähnliche Wirkung)
TRUTSCHEL, 1957	akute Hepatitis	3o	2 Wochen	0	Abklingen der akuten Hepatitis wird beobachtet
BEHR, 1958	akute Hepatitis	64	bis 5 Woch	1	Krankheitsverlauf verkürzt
LINDNER, 196o	akute Hepatitis	97	-	2	im 5 % Niveau des Wilkoxon und T-Testes gesicherte kürzere Dauer der akuten Erkrankung. Bilirubin und Serumlabilitätsproben bleiben unbeeinflußt.

Krit. = Kriterien, 0 = unkontrolliert, 1 = kontrolliert,
2 = randomisiert, 3 = randomisiert, doppelblind

2.1o. SILYMARIN

2.1o.1. Substanz und Biochemie:

Das Substanzgemisch Silymarin kann aus dem Samen der Mariendistel isoliert werden. Darin kommen die Verbindungen Silybin, Silydianin und Silychristin vor (WAGNER et al. 1974). Von SEEGER wurde nachgewiesen, daß Silymarin konzentrationsabhängig die osmotische und thermische Resistenz von Erythrozyten in vitro steigert. Disilybin besetzt vermutlich Toxinrezeptoren an der Zellmembran des Hepatozyten und verhindert damit die Bindung von Phalloidin. So hat Silymarin eine antihepatotoxische Wirkung (FRIMMER 1976, PETZINGER et al. 1975). Die RNA-Synthese in Leberzellen der Ratten wird gesteigert (SONNENBICHLER et al. 1976). Radioaktiv markiertes Silybin reichert sich in der Leber und innerhalb der Zellen im Kern an (SONNENBICHLER 1976).

2.1o.2. Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus:

Die präventiven und kurativen Wirkungen des Silymarins gegenüber leberschädigenden Substanzen werden auf membranstabilisierende Eigenschaften zurückgeführt. Silymarin soll die Funktionen mikrosomaler Enzyme hemmen (JANIAK et al. 1973).

2.1o.3. Tierversuche:

Im Tierversuch konnte ein protektiver und/oder partiell kurativer Effekt bei Leberschädigungen durch Tetrachlorkohlenstoff, D-Galaktosamin, Phalloidin, Alpha-Amanitin, Thioacetamid, Desoxylcholat, Praseodymnitrat und Frog Virus 3 u. a. Substanzen nachgewiesen werden (RAUEN und SCHRIEWER 1971, VOGEL et al. 1975, JANIAK et al. 1973, DESPLACES 1976, FRIMMER 1976, KIRN 1976, TUCHWEBER 1976). WAGNER und WAGNER-HERING (1971) konnten bei Leberzellnekrosen keine positive Wirkung des Silymarins finden. MEYER-BURG (1972) fand bei der Galaktosaminhepatitis der Ratte keine Wirksamkeit von Silymarin. ANTWEILER (1976) beobachtete einen signifikanten Schutzeffekt, gemessen am Triglyceridgehalt der Rattenleber, wenn Äthionin 1 Std. nach Silymarin (nicht nach Silubin)-Applikation gegeben wurde. Ein protektiver Effekt gegenüber der Äthanolschädigung und gelbem Phosphor wurde nicht gefunden. Allylalkoholschädigung wird von Silymarin nicht verhindert (RAUEN und SCHRIEWER 1971).

2.1o.4. Untersuchungen am Menschen:

Von den vorliegenden Untersuchungsreihen sind nur einige kontrolliert und ausreichend statistisch gesichert. Alle Arbeiten geben eine gute Verträglichkeit des Präparates an (FINTELMANN 197o, HOLZGARTNER 197o, SCHOPEN und LANGE 197o, SCHMIDT 1971, REUTTER und HAASE 1975). Insgesamt gewinnen die Untersucher einen guten Eindruck von der Wirksamkeit bei den verschiedensten Formen akuter und chronischer Lebererkrankungen, wobei die Erfolge bei der chronisch aggressiven Hepatitis jedoch gering waren (POSER 1971, SCHILDER 197o). Der Tabelle ist zu entnehmen, daß die Wirksamkeit des Silymarins bei Lebererkrankungen des Menschen bisher nicht gesichert ist.

2.1o.5. Tabelle zu Silymarin

Autoren	Erkrankung	n	Dauer	Krit.	Beurteilung
BENDA u. ZENZ 1973	alkohol. Zirrhose	2o	2-5 Jahre	0	Allgemeinzustand gebessert, sonst keine konkreten Ergebnisse
POSER, 1971	chron. persist. Hepatitis	11	3 Monate	0	signifikante Besserung von BSP und Transaminasen
HOLZGARTNER 197o	chron. Hepatitis	61	11-12 Wochen	0	Besserung von Transaminasen, alkalischer, nicht alkoholischer alkalischer Phosphatase, Bilirubin, Gesamteiweiß und Albumin. Longitudinale Untersuchung in einer internistischen Fachpraxis
SCHILDER, 197o	akute Hepatitis	1o	3o-15o Tage	0	Longitudinale Untersuchung, günstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufes

Krit. = Kriterien, 0 = unkontrolliert, 1 = kontrolliert,
2 = randomisiert, 3 = randomisiert, doppelblind

2.1o.5. Tabelle zu Silymarin (Fortsetzung)

Autoren	Erkrankung	n	Dauer	Krit.	Beurteilung
SCHILDER, 197o	chron. aggr. Hepatitis	13	14 - 11o Tage	0	Longitudinale Untersuchung, subjektiv günstiger Eindruck von Wirksamkeit
REUTTER, HAASE 1975	Leberzirrhose	18	3-6 Wochen	0	signifikant bessere Werte von GOT, Bilirubin und Albumin im Vergleich zu einer unbehandelten Vorperiode
REUTTER, HAASE 1975	chron. aggr. Hepatitis	5	3-6 Wochen	0	
REALINI et al.	chron. pers. Hepatitis	8	3-12 Monate	0	bei ambulanter Therapie kein Beweis der Wirksamkeit
REALINI et al.	chron. aggr. Hepatitis	1	3-12 Monate	0	
REALINI et al.	Zirrhosen	8	3-12 Monate	0	

Krit. = Kriterien, 0 = unkontrolliert, 1 = kontrolliert, 2 = randomisiert, 3 = randomisiert, doppelblind

2.1o.5. Tabelle zu Silymarin (Fortsetzung)

Autoren	Erkrankung	n	Dauer	Krit.	Beurteilung
HAMMERL et al.	chron. Hepatitis	14	länger als 1 Jahr	0	eine signifikante positive Änderung gegenüber dem Ausgangswert wird gefunden für BSP, Albumin/Globulin Quotient, Bilirubin, GOT, GPT, Triglyceride
HAMMERL et al.	Leberzirrhose	22	länger als 1 Jahr		

Krit. = Kriterien, 0 = unkontrolliert, 1 = kontrolliert,
2 = randomisiert, 3 = randomisiert, doppelblind

2.11. ORNITHIN UND ALPHA-KETOGLUTARAT

("Ammoniaksenkende Aminosäuren")

2.11.1. Substanzen und Biochemie:

Ornithin ist ein Intermediärprodukt des Harnstoffzyklus, Alpha-Ketoglutarat ein Intermediärprodukt des Zitronensäurezyklus. Glutamat, Aspartat und ihre Säureamide sind Aminosäuren, denen eine ammoniaksenkende Wirkung zugeschrieben wird und die deswegen in verschiedenen Leberpräparaten enthalten sind. Natürlicherweise kommen sie in praktisch allen pflanzlichen und tierischen Proteinen vor.

2.11.2. Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus:

Ornithin soll den Harnstoffzyklus aktivieren und damit zu einer beschleunigten Elimination zirkulierenden Ammoniaks führen. Daraus wird eine günstige Wirkung beim Präkoma und Koma hepaticum abgeleitet. Ein intrazellulärer Mangel an Alpha-Ketoglutarat wird als Ursache der Ammoniakintoxikation vermutet. Durch Zufuhr von Alpha-Ketoglutarat soll diesem Mangel abgeholfen werden.

2.11.3. Tierversuche:

Bei der experimentellen Ammoniak-Intoxikation der Ratte führten Ornithin und Alpha-Ketoglutarat zu einer signifikant verbesserten Überlebensrate, wenn sie 3o Min. vor der Intoxikation gegeben wurden. Parallel dazu wird die Ammonium-ionen-clearance der isoliert perfundierten Rattenleber verbessert (RÓKA und MIERTSCH 1972). Wurde das Intervall auf 5 Std. verlängert, dann war nur noch eine mäßige Schutzwirkung, gemessen an der Überlebensrate nachweisbar. Nach 8 und 24 Std. waren die Unterschiede zur Kontrollgruppe nicht mehr signifikant (SZÁM et al. 1974).

2.11.4. Untersuchungen am Menschen:

Klinische Arbeiten liegen für die Leberzirrhose, das Koma hepaticum und die akute und chronische Hepatitis vor. Weil entweder Kontrollgruppen oder statistische Absicherung der Befunde fehlen, ist die Aussagekraft aller Arbeiten gering (ASCHKE 1969, WOTZKA

und WEBER 1972, SZÁM et al. 1974). Die meisten erfolgreichen Therapieversuche wurden bei kurzdauernden klinischen Experimenten (Minuten bis wenige Stunden) gewonnen.

SZÁM et al. (1974) kommen bei Patienten mit Leberzirrhose und erhöhtem Ammoniakspiegel zu ähnlichen Ergebnissen wie im Tierversuch. Ornithin und Alpha-Ketoglutarat erniedrigten bei kurzer Infusionsdauer die durchschnittliche NH_4-Konzentration im Plasma signifikant. MICHEL et al. (1971) fanden, daß Ornithin und Alpha-Ketoglutarat das Blutammoniak bei Patienten mit Leberversagen erniedrigen können. Auch LEINWEBER et al. (1976) bestätigten diesen ammoniaksenkenden Effekt bei Zirrhotikern. Darüberhinaus wurden die freien Fettsäuren signifikant erniedrigt. JAMES et al. (1975) zeigten, daß eine erhöhte Glucoseutilisation des Gehirns bei chronischen Lebererkrankungen ohne ausgeprägte Encephalopathie durch Infusionen von 15 g Ornithin-Alpha-Ketoglutarat über 15 Min. normalisiert wird. Untersuchungen von MEURET und MITARBEITERN (1968) zeigten, daß weder Arginin, noch Apfelsäure, noch Ornithin-Aspartat, Glutaminat oder Alpha-Ketoglutarat einen Einfluß auf das Koma hepaticum haben. Für Ornithin und Alpha-Ketoglutarat gilt, daß sowohl im Tierversuch als auch bei Untersuchungen am Menschen eine Senkung des Ammoniakspiegels kurzfristig nach Applikation erreicht werden kann. Dadurch sind jedoch Schweregrad und Prognose des Koma hepaticum bisher nicht erwiesenermaßen günstig beeinflußt worden. Eine Niereninsuffizienz, wie sie im Terminalstadium chronischer Lebererkrankungen nicht selten vorliegt, ist eine Kontraindikation für die Therapie mit ammoniaksenkenden Aminosäuren (MÜTING 1971).

2.11.5. Tabelle zu Ammoniaksenkende Aminosäuren

Autoren	Erkrankung	n	Dauer	Krit.	Beurteilung
SZÁM, 1972	Leberzirrhose mit Hyperammonämie	38	1-24 Stunden	1	Arginin, Arginin-Malat, K-Mg-Aspartat senken den Ammoniakspiegel
SZÁM et al., 1974	Leberzirrhose mit Hyperammonämie	1o	24 Stunden	0	Ornithin- und Alpha-Ketoglutarat erbrachten eine vorübergehende Senkung des Ammoniakspiegels
SZÁM et al., 1974	Leberzirrhose mit Präcoma oder Coma	12	5-9 Tage Dauertropf	0	Bewußtseinslage bei 9 Patienten gebessert. NH_4-Spiegel nach Therapie niedrig
WOTZKA u. WEBER 1972	akute und chronische Hepatitis, Zirrhose	215	mehrere Wochen	1	raschere Normalisierung der Serumwerte, Kontrollgruppe nicht zur Beurteilung herangezogen
SZIRMAI, 1971	Zirrhose	43	9o-12o Tage	0	subjektiv gute Verträglichkeit

Krit. = Kriterien, 0 = unkontrolliert, 1 = kontrolliert,
2 = randomisiert, 3 = randomisiert, doppelblind

2.11.5. Tabelle zu Ammoniaksenkende Aminosäuren (Fortsetzung)

Autoren	Erkrankung	n	Dauer	Krit.	Beurteilung
MICHEL et al. 1971	Leberzirrhose, Hyperammonämie	75	1 Tag	1	keine statistische Auswertung, kurzdauernde Senkung des Ammoniakspiegels
LEINWEBER et al. 1976	Leberzirrhose mit Hyperammonämie	25	9o Min.	0	nach Infusion signifikante Senkung des Ammoniakspiegels
JAMES et al. 1975	chron. Leberer-krankungen ohne schwere Enzephalo-pathie	7	15 Min.	0	Abfall des erhöhten Glukose-verbrauchs im Gehirn sowie Verbesserung des Sauerstoff-verbrauchs
MEURET et al. 1968	Leberzirrhose	9	4o Min. bis 9 Stund.	1	keine signifikante Senkung der Hyperammonämie bei oraler Gabe
MEURET et al. 1968	Präkoma und Koma hepaticum	7	9 Stund.	1	keine sichere Beeinflussung des klinischen Zustandes und des Blutammoniakspiegels

Krit. = Kriterien, 0 = unkontrolliert, 1 = kontrolliert,
2 = randomisiert, 3 = randomisiert, doppelblind

2.12. ANABOLE STEROIDE

2.12.1. Substanz und Biochemie:

Bei den anabolen Steroiden handelt es sich um chemische Abkömmlinge des Testosterons, denen eine geringere sexuelle, dafür eine stärkere anabole Wirkung zukommt. Sie haben eine eiweißretinierende und myotrope Wirkung. Außerdem erhöht sich die Proteinsynthese. Nicht eindeutig geklärt ist allerdings die Frage, inwieweit die Leber von der anabolen Wirkung betroffen ist. Es kommt zu keiner Erhöhung des DNS- und RNS-Gehalts in diesem Organ (MURAD und GILMAN 1975, LITTMANN 1973, THALER 1968, WEWALKA 1968).

2.12.2. Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus:

Anabole Steroide werden unter der Vorstellung verabreicht, daß sie die Erscheinungen eines zunehmenden Eiweißmangels beheben und die Leberregeneration fördern.

2.12.3. Tierversuche :

BASSAN weist an isolierten, perfundierten Rattenlebern die schädigende Wirkung der 17-alpha-alkylierten Steroide nach.Turinabol (4-Chlortestosteronazetat) vermochte nicht die Einlagerung von Fett zu hemmen, förderte aber dessen Abtransport bei der experimentellen Fettleber nach Zweidrittel-Resektion (PETZOLD und ZIEGLER 1967). Die alkolholinduzierte Fettleber kann bei einer gewissen Mindestzufuhr von Eiweiß durch eine zusätzliche Behandlung mit einem anabolen Steroid in ihrem Ausmaß signifikant reduziert werden (BECKER 1972). Der Phospholipidgehalt der Leber steigt an (MURAD und GILMAN 1975).

2.12.4. Untersuchungen am Menschen:

Es liegen einige Untersuchungen am Menschen vor, die sich überwiegend mit der Leberzirrhose beschäftigen (siehe Tabelle). ISLAM und ISLAM (1973) wie auch WELLS (196o) finden bei Patienten mit Leberzirrhose eine deutliche Senkung der Letalität. WELLS (1960) zeigt im Blindversuch die Überlegenheit von Testosteron in der Besserung der Serumproteine und der Leberfunktionsproben. WEWALKA (1968) jedoch konnte im Doppelblindversuch keine signifikanten

Unterschiede feststellen, allerdings hatten die Gruppen trotz Randomisation verschiedene Ausgangspositionen. KNÖBEL und BECKER (1975) berichten von einer Erhöhung des Albuminumsatzes bei Patienten mit Leberzirrhose. Keine günstigen Ergebnisse wurden bei der chronisch aggressiven Hepatitis und der alkoholischen Hepatitis gefunden, im Gegenteil, hier war sogar die Kontrollgruppe deutlich besser als die mit anabolen Steroiden behandelte Gruppe (EBERHARD et al. 1975). Bislang ist auch noch nicht geklärt, ob die anabolen Steroide überhaupt zu einer Erhöhung der Albuminkonzentration im Blut führen.

2.12.5. Tabelle zu Anabole Steroide

Autoren	Erkrankung	n	Dauer	Krit.	Beurteilung
WELLS, 1960	Zirrhose	80	14-18 Wochen	2	Deutliche Senkung der Letalität bei schweren Zirrhosen. Keine statistische Sicherung.
WEWALKA, 1968	Zirrhose	33	20 Wochen	3	Trotz Randomisation günstigere Ausgangslage bei der Kontrollgruppe; die Leberfunktionsproben besserten sich in beiden Gruppen.
ISLAM und ISLAM, 1973	Zirrhose m. Aszites	70	2-4 Jahre Ther.: 6-9 Monate	2	günstiger Einfluß, Aszites, Albumin und Überlebensrate.
FENSTER, 1966	dekomp. alkohol. Lebererkrankung	27	Ther. 1 Mo. Beobachtung 6 Mo.		keine Unterschiede zwischen den Gruppen

Krit. = Kriterien, 0 = unkontrolliert, 1 = kontrolliert,
2 = randomisiert, 3 = randomisiert, doppelblind

2.12.5. Tabelle zu Anabole Steroide (Fortsetzung)

Autoren	Erkrankung	n	Dauer	Krit.	Beurteilung
MÜTING, 1964	Zirrhose, chron. Hepatitis (n=5)	47	1 Jahr	0	der Aminosäurespiegel normalisierte sich schneller als die Albumine (Albumine nach 1 Jahr signifikant gebessert); freie Phenole im Urin signifikant niedriger
KNÖBEL und BECKER, 1975	Leberzirrhose	20	4 Wochen	1	Albuminumsatz erhöht, kein Unterschied
EBERHARD et al. 1975	chron. Hepatitis	66	8 Wochen	2	kein Unterschied zwischen den Gruppen, jedoch weniger Einzelzellnekrosen
FIGUEROA, 1973	chron. Leberer-krankungen	49	3 Monate	1	GOT und GPT zeigten kaum Unterschiede zwischen den Gruppen

Krit. = Kriterien, 0 = unkontrolliert, 1 = kontrolliert,
2 = randomisiert, 3 = randomisiert, doppelblind

2.13. D-PENICILLAMIN

2.13.1. Substanz und Biochemie:

D-Penicillamin ist eine Aminosäure, die durch Hydrolyse aus Penicillin hergestellt wird. Mit Kupfer oder Blei bildet D-Penicillamin Chelate und wird deswegen bei Morbus Wilson und bei chronischer Bleivergiftung therapeutisch eingesetzt. Das Molekül besitzt reduzierende Thiolgruppen und kann Disulfidbrücken in Makromolekülen spalten. Auf diese Weise wird die Löslichkeit des Kollagens erhöht (RUIZ-TORRES 1968). Darüberhinaus werden Pyridoxalabhängige Enzyme gehemmt. Deswegen kann nach längerfristiger Verabreichung ein Vitamin-B-6-Mangel entstehen (LEVINE 1975).

2.13.2. Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus:

Die durch D-Penicillamin gehemmte Mesenchymaktivität und verminderte Kollagensynthese soll die Bindegewebsbildung im Verlauf chronischer Lebererkrankungen herabsetzen (ALEXANDER und KLUDAS 1969).

2.13.3. Tierversuche:

RUIZ-TORRES (1968) beobachtete bei Ratten, daß bei ungestörter Proteinsynthese die Umwandlung von Tropokollagen in Präkollagen gestört wird. PERINGS et al. (1975) zeigten, daß eine durch Cholin-Mangeldiät hervorgerufene Leberzirrhose bei der Ratte unter D-Penicillamin-Behandlung geringer ausgeprägt war.

2.13.4. Untersuchungen am Menschen:

Einzelbeobachtungen und größere Behandlungsgruppen hinterließen teilweise einen günstigen Eindruck der Wirksamkeit (siehe Tabelle). GROS und ZWIRNER (1974) revidierten ihren anfänglich geäußerten Optimismus nachdem der Übergang der chronisch aggressiven Hepatitis in eine Zirrhose nicht verhindert werden konnte. SIEDE (1975) brach einen klinischen Versuch ab (nicht publiziert), weil bei 31 Fällen unter einer Behandlung bis zu 2 Jahren nicht nur keine Besserung aufgetreten war, sondern eine erhebliche Verschlechterung und bedenkliche Nebenwirkungen beobachtet wurden. Belastend sind die häufig auftretenden und teilweise schweren

Nebenwirkungen der Therapie mit D-Penicillamin (HENNEMANN et al. 1975, GROS und ZWIRNER 1974, ALEXANDER und WILLE 1974, WILDHIRT 1974). Kontrollierte Studien über die Wirksamkeit sind bislang noch nicht publiziert worden. Eine fortgeschrittene Leberzirrhose stellt keine Indikation zur D-Penicillaminbehandlung dar (GROS und ZWIRNER 1974, ALEXANDER und KLUDAS 1969). WILDHIRT gewinnt aus einer nicht kontrollierten Arbeit den Eindruck, daß bei chronischen Lebererkrankungen die Ergebnisse besser und die Nebenwirkungen geringer sind als bei Glukokortikoid- oder Azathioprin-Behandlung.

2.13.5. Tabelle zu D-Penicillamin

Autoren	Erkrankung	n	Dauer	Krit.	Beurteilung
ALEXANDER u. WILLE, 1974	akute Hepatitis	1o	1o-18 Wochen	0	keine Wertung
ALEXANDER u. WILLE, 1974	chron. aggr. Hepatitis	15	4-13 Monate	0	subjektive Besserung bei 9 Patienten; histologische Besserung bei 6 Patienten
ALEXANDER u. WILLE, 1974	chron. aggr. Hepatitis mit Zirrhose	19	13 Monate	0	4 histologisch besser
GROS u. ZWIRNER 1974	chron. aggr. Hepatitis	1o	13 Monate	0	Besserung von GOT und GPT
GROS u. ZWIRNER 1974	chron. aggr. Hepatitis mit Zirrhose	23	länger als 5 Monate	0	deutliche Verschlechterung bei 14 Patienten (histologisch beurteilt) Nebenwirkungen in 33 %

Krit. = Kriterien, 0 = unkontrolliert, 1 = kontrolliert,
2 = randomisiert, 3 = randomisiert, doppelblind

2.13.5. Tabelle zu Penicillamin (Fortsetzung)

Autoren	Erkrankung	n	Dauer	Krit	Beurteilung
MÖRL, 1975	chron. aggr. Hepatitis	25	12 Monate	0	8 gebessert, 6 unverändert, 4 verschlechtert, 7 Übergegangen in Zirrhose. Nebenwirkungen in 3o %

Krit. = Kriterien, 0 = unkontrolliert, 1 = kontrolliert,
2 = randomisiert, 3 = randomisiert, doppelblind

3. SCHLUSSBETRACHTUNG

Bei der Zusammenfassung und Wertung der Fakten, die im vorangegangenen Abschnitt zusammengetragen worden sind, werden Aussagen dann als gesichert angesehen, wenn mehrere Autoren in ausreichend kontrollierten Studien zu den gleichen Ergebnissen kamen. Als ausreichend kontrolliert gelten Doppelblindstudien, sowie kontrollierte Studien, die den methodischen Anforderungen bei der klinischen Prüfung von Pharmaka gerecht wurden.(Vergleiche hierzu MARTINI, OBERHOFFER, WELTE 1968, ÜBERLA 1972,sowie den Abschnitt 3.2.3 "Methodische Probleme bei der klinischen Testung von Lebertherapeutika".)

3.1. ERGEBNISSE

3.1.1. Ergebnisse der Tierversuche:

In den Tierversuchen zeichnet sich für viele der Substanzen (Orotsäure, Leberhydrolysat, essentielle Phospholipide, schwefelhaltige Substanzen, Silymarin) eine protektive Wirkung bei einem Teil der Schädigungsmodelle ab. Vitamin B 12 zeigte bei den meisten Schädigungsmodellen keine Schutzwirkung, über Thioktsäure liegt nichts Gesichertes vor. Ornithin und Alpha-Ketoglutarat haben einen kurzdauernden, dosisabhängigen therapeutischen Effekt auf die Ammoniumionenclearance und die Harnstoffsynthese (SZÁM et al. 1974).

Bei Fruktose wird übereinstimmend über schädigende Nebenwirkungen berichtet (BURCH et al. 1969, MÄENPÄÄ et al. 1968, PHILLIPS et al. 197o, YU et al. 1974). Silymarin zeigt dagegen eine geringe Eigentoxizität (VOGEL et al. 1975). Die Angaben über toxische Wirkungen der Nikotinsäure, der Orotsäure und der schwefelhaltigen Substanzen sind widersprüchlich.

3.1.2. Die Wirksamkeit bei verschiedenen Lebererkrankungen:

3.1.2.1. Akute Hepatitis:

Für Vitamin B 12 zeichnet sich bei der akuten Hepatitis keine Wirksamkeit ab. Das Gleiche gilt für die Fruktose, die besonders

bei vorgeschädigter Leber zu einer ungünstigen Beeinflussung des Stoffwechsels führt (CRAIG und CRANE 1971, WOODS et al. 1972, BRODANOVA et al. 1973, MICHEL et al. 1965, BODE et al. 1976, PERHEENTUPA und RAIVIO 1967).

Die Angaben über eine günstige Beeinflussung des subjektiven Befindens und einzelner Laborparameter nach Behandlung mit schwefelhaltigen Substanzen, Orotsäure und essentiellen Phospholipiden blieben widersprüchlich oder konnten nicht objektiviert werden. Völlig ungesichert ist die Wirksamkeit von Silymarin bei akuter Hepatitis.

3.1.2.2. Chronische Hepatitis:

Ungesichert sind die Beobachtungen über eine günstige Beeinflussung der chronisch persistierenden Hepatitis durch Silymarin und essentielle Phospholipide, sowie der akuten Hepatitis mit protrahiertem Verlauf durch D-Penicillamin.

Vitamin B 12 ist bei der chronischen Hepatitis wahrscheinlich nicht wirksam, obwohl in unkontrollierten Arbeiten ein günstiger Eindruck vorherrscht.

Auch die Behandlung mit Nikotinsäure führte nicht zu überzeugenden Ergebnissen.

Für Orotsäure, Thioktsäure, Leberhydrolysat und die essentiellen Phospholipide ließ sich der günstige Eindruck einzelner Autoren und die Besserung subjektiver Parameter nicht objektivieren. In Voruntersuchungen zeigte Silymarin keine Wirksamkeit. Bei der Behandlung der chronisch aggressiven Hepatitis mit zirrhotischem Umbau durch D-Penicillamin zeichnet sich eine günstige Wirkung ab, die nachzuprüfen wäre. Allerdings konnten Exazerbationen des Entzündungsprozesses, sowie der Übergang in Zirrhose bei fortgeschrittener Erkrankung nicht verhindert werden (GROS und ZWIRNER 1974, ALEXANDER 1974).

3.1.2.3. Leberzirrhose:

Bei Vitaminmangel aufgrund von Alkoholismus, schlechtem Appetit und Resorptionsstörungen für fettlösliche Vitamine ist das Defizit auszugleichen (GREENGARD 1975). Anabole Steroide können den

Grundprozeß bei Leberzirrhosen nicht beeinflussen. Möglicherweise führen sie aber nach einer Langzeitbehandlung zu einer Besserung der Albuminsynthese, wie auch der Überlebensrate. D-Penicillamin ist bei Zirrhosen nicht indiziert (ALEXANDER 1974, GROS und ZWIRNER 1974).

Widersprüchlich und unbewiesen sind die Angaben über günstige Ergebnisse nach einer Therapie mit Vitamin B 12, Nikotinsäure, sowie mit Leberhydrolysaten. Das Gleiche gilt für die Verbesserung des Eiweißstoffwechsels durch Orotsäure und die Senkung des Blutammoniakspiegels durch Thioktsäure. Auch Silymarin scheint kaum wirksam zu sein.

3.1.2.4. Koma hepaticum:

Durch Verabreichen von Ornithin und Alpha-Ketoglutarat kann kurzfristig der Blutammoniakspiegel gesenkt werden (SZÁM 1972, SZÁM et al. 1974). Die Senkung des Ammoniakspiegels ging aber nicht immer mit einer Besserung des klinischen Bildes einher (SZÁM 1972, MEURET et al. 1968).

Eine Senkung des Blutammoniakspiegels durch Thioktsäure und essentielle Phospholipide ist nicht erwiesen. Methionin löst möglicherweise seinerseits ein Koma aus (KÜHN und KUNTZ 1967, THALER 197o, TRUX 1974, WEBSTER and GABUDZA 1957).

3.1.3. Nebenwirkungen und Verträglichkeit:

Gut verträglich sind die meisten wasserlöslichen Vitamine einschließlich des Vitamins B 12 und der Orotsäure (DIEDRICH 1968, MONGES u. SALDUCCI 1969, KOBAYASHI et al. 1963). Das Gleiche gilt auch für die essentiellen Phospholipide. Lediglich bei hoher Dosierung und i.v. Applikation traten gastrointestinale Beschwerden auf (MÜTING 1971, STOLL et al. 1976). Sehr gut verträglich ist auch Silymarin (REUTTER und HAASE 1975, REALINI et al. 1975, SCHILDER 197o, HOLZGARTNER 197o, BENDA und ZENZ 1973).

Als Kontraindikation für Ornithin und Alpha-Ketoglutarat gilt eine Niereninsuffizienz mit deutlicher Retention harnpflichtiger Substanzen, wie sie beim Leberversagen häufig auftritt (MÜTING 1971, SZÁM et al. 1974). Nach höheren Dosen Nikotinsäure können neben anderen Seiteneffekten Leberschädigungen auftreten (MOSHER

197o, WINTER und BOYER 1973), die anscheinend auf einem direkt toxischen Effekt beruhen (WINTER und BOYER 1973).

Fruktose kann in hoher Dosierung und bei vorgeschädigter Leber zu Laktatazidose, Hyperurikämie, zu einer herabgesetzten Proteinsynthese und einer Herabsetzung der Cholerese führen (CRAIG und CRANE 1971, WOODS et al. 1972, BRODANOVA et al. 1973, MICHEL et al. 1965, BODE et al. 1976). Als Kontraindikation ist daher das akute Leberversagen anzusehen (CRAIG und CRANE 1971). Überempfindlichkeitsreaktionen, die zum Absetzen der Therapie zwangen, traten unter Leberhydrolysatbehandlung auf (WEITHALER 1956, BOECKER 1956, TOGHILL et al. 1969). Die schwefelhaltigen Substanzen zeigten im allgemeinen eine gute Verträglichkeit, möglicherweise löst aber Methionin selbst ein hepatisches Koma aus (WEBSTER und GABUDZA 1957, KÜHN und KUNTZ 1967, THALER 197o, TRUX 1974). D-Penicillamin führte übereinstimmend bei 3o % der Patienten zu allergischen und toxischen Nebenwirkungen, die teilweise zum Abbruch der Behandlung zwangen. Die Nebenwirkungen waren größtenteils reversibel, es traten aber auch Todesfälle auf (HENNEMANN et al. 1975, GROS und ZWIRNER 1974, ALEXANDER und WILLE 1974, WILDHIRT 1974). Besonders die 17-alpha-alkylierten Testosteronderivate führen zu einer reversiblen, dosisabhängigen Cholestase (FIGUEROA 1973, MURAD und GILMAN 1975, BODE und MARTINI 197o).

3.1.4. Lebensverlängernde Wirkung und Herabsetzung der Komplikationsrate:

Eine lebensverlängernde Wirkung konnte für keine Substanz nachgewiesen werden.

Möglicherweise führt die Behandlung von Leberzirrhosen mit anabolen Steroiden zu einer Besserung der Überlebensrate aufgrund des besseren Allgemeinbefindens (WELLS 196o, ISLAM und ISLAM 1973). Andere Autoren machten allerdings gegenteilige Beobachtungen (MÜTING 1964, GABUDZE et al. 195o).

Für Ornithin- und Alpha-Ketoglutarat ist eine Beeinflussung der Letalität des Koma hepaticum unerwiesen. D-Penicillamin scheint Exazerbationen des Entzündungsprozesses bei chronisch aggressiver Hepatitis nicht zu verhindern. Bei fortgeschrittenem Umbau war der Übergang in die Leberzirrhose nicht aufzuhalten (GROS und ZWIRNER 1974, ALEXANDER 1974).

FUr keine der oben abgehandelten Substanzen ist eine Wirksamkeit bei akuter und chronischer Hepatitis, bei Leberzirrhose oder beim Leberkoma erwiesen. Wenig spricht fUr einen therapeutischen Effekt von Fruktose und Vitamin B 12 bei akuter Hepatitis, beziehungsweise von Vitamin B 12 und Nikotinsäure bei chronischen Lebererkrankungen. Ornithin und Alpha-Ketoglutarat fUhren zu einer kurzdauernden Senkung des Blutammoniakspiegels. Anabole Steroide und D-Penicillamin sind möglicherweise bei der Leberzirrhose bzw. der chronischen Hepatitis wirksam, es fehlen aber noch beweiskräftige Studien.

3.2. WERTUNG DER ERGEBNISSE:

3.2.1. Stellungnahme anderer Autoren und offene Fragen:

Die Meinungen anderer Autoren zur Anwendung der sogenannten "Leberschutzpräparate" bei Lebererkrankungen sind widersprüchlich. Während WILDHIRT bei allen obengenannten Erkrankungen Lebertherapeutika anwendet, von denen wenigstens in einem Teil der Fälle Über gUnstige Wirkungen berichtet wurde (WILDHIRT 1975), billigt HEINRICH der Leberschutztherapie im gUnstigsten Fall eine Placebowirkung zu, die zudem oft mit toxischen Nebenwirkungen verbunden sei und nicht zu einer Lebensverlängerung fUhre (HEINRICH 1968). SIEDE billigt noch die Therapie mit Laevulose, Aminosäuregemischen, Vitamin B und Leberhydrolysaten bei akuter und chronischer Hepatitis (SIEDE 1973 a) und b)) und KÜHN spricht der Behandlung mit hochdosiertem Vitamin B 12 bei der Leberzirrhose einen unspezifischen stimulierenden Effekt zu (KÜHN 1973). Die meisten anderen Autoren lehnen die Behandlung mit Lebertherapeutika aber im großen und ganzen als wirkungslos, unerwiesen oder nicht indiziert ab (MARTINI et al. 1969, HEILMEYER und BECK 1969, THALER 197o, KÜHN und KUNTZ 1967, PUSCH und ULLMANN 1975, CREUTZFELD und BECK 1966).

Abzuklären wäre die Wirksamkeit des D-Penicillamins bei der chronisch aggressiven Hepatitis (ALEXANDER und WILLE 1974, SIEDE 1975). WidersprUchlich wird die Behandlung des exogenen Leberkomas mit Zwischenprodukten des Harnstoff- und Zitronensäurezyklus beurteilt (DÖLLE 1973, MEURET et al. 1968, MÜTING 1971).

Offen ist auch die Frage, ob die Leberzirrhose durch anabole Steroide gUnstig beeinflußt wird (MARTINI et al. 1969, MURAD und GILMAN 1975, WELLS 196o, WEWALKA 1968, FENSTER 1966, ISLAM und

ISLAM 1973, KNÖBEL und BECKER 1975, MÜTING 1964). MURAD und GILMAN vertreten die Ansicht, daß eine kleine Steigerung der Gesamtkalorienaufnahme und der Proteinzufuhr einen größeren Effekt haben könne als die Zufuhr von anabolen Steroiden (MURAD und GILMAN 1975). MARTINI et al. behandeln Patienten mit einer aktiven Zirrhose mit anabolen Steroiden, um der katabolen Stoffwechsellage, die durch eine Behandlung mit Glucocorticoiden verstärkt wird, entgegenzuwirken (MARTINI et al. 1969). Zu den letztgenannten Themenkreisen wären daher weitere Untersuchungen angebracht.

3.2.2. Die Übertragbarkeit der Tierversuche auf die Klinik:

Die Erprobung von Lebertherapeutika im Tierversuch stößt auf besondere Probleme, da die Ätiologie und Pathogenese tierischer und menschlicher Lebererkrankungen in den meisten Fällen voneinander abweichen. Da menschliche Hepatitisviren nicht auf Versuchstiere und Kulturen Übertragen werden können, müssen die pathologischen Veränderungen durch andere Noxen nachgeahmt werden (WEWALKA 1973).

Die protektive Wirkung vieler Substanzen, z.B. der schwefelhaltigen Aminosäuren und der essentiellen Phospholipide erklärt sich dadurch, daß sie mit den schädigenden Noxen reagieren, ehe diese in der Lage sind, die Leberzelle zu schädigen (RAUEN, SCHRIEWER, GEBAUER, ABU TAIR 1973). SH-Gruppen schützen die Leberzelle durch ihre Radikalfängerfunktion vor den toxischen CCl_3-Radikalen, wenn die SH-Gruppen zur Zeit der Schädigung verfügbar sind oder kurz danach appliziert werden (RAUEN, SCHRIEWER, FELS 1973). Die therapeutische Wirksamkeit ist gering und die Versuchsergebnisse auf den Menschen nicht übertragbar.

Ein Teil der widersprüchlichen Angaben läßt sich durch unterschiedliche Dosierungen der schädigenden Noxe oder der zu testenden Substanz erklären (Silymarin). Bei den Leberhydrolysaten hingen die Ergebnisse von der Aufbereitung der Testsubstanz ab (EGER 1956).

Einzelne Ansatzpunkte, die sich aus Tierversuchen ergaben, wie die Hemmung der Mesenchymaktivität durch essentielle Phospholipide (MAROS et al. 1973) und die Verbesserung der Proteinsynthese durch Orotsäure (SZELENY et al. 197o), wurden in der Klinik nie bewiesen.

Die Ergebnisse der Tierexperimente ließen sich nur zum Teil auf die Therapie menschlicher Lebererkrankungen übertragen.

3.2.3. Methodische Probleme bei der klinischen Testung von Lebertherapeutika:

Viele Arbeiten waren statistisch nicht gesichert. Die statistische Auswertung der Ergebnisse ist aber unabdingbar, denn nur hierdurch läßt sich entscheiden, ob sich die Ergebnisse zweier Gruppen mit überdurchschnittlicher Wahrscheinlichkeit unterscheiden und damit verallgemeinert werden dürfen.

Die Fallzahlen waren sehr oft zu niedrig. Je inhomogener eine Gruppe ist, umso größere Patientenzahlen werden benötigt, um echte Wirkungen von Zufallsbefunden zu trennen. Da die Behandlung von Lebererkrankungen zudem in den seltensten Fällen eine Kausalbehandlung darstellt, sondern meist nur die Beeinflussung von Einzelparametern beobachtet werden kann, sind ebenfalls viel größere Gruppen notwendig als bei einer Kausalbehandlung, bei der die Therapieergebnisse sofort ins Auge springen.

Ätiologisch und pathogenetisch unterschiedliche Krankheitszustände führen an der Leber häufig zu einem uniformen Schädigungsmuster beispielsweise zu einer Zirrhose. Ohne klar definierte Krankheitsbilder sind daher häufig keine verwertbaren Aussagen möglich (vergleiche das Kapitel 2.12 "Anabole Steroide").

Der überwiegende Teil der Arbeiten ist zudem nicht ausreichend kontrolliert. Da sich bei Lebererkrankungen entzündliche Exazerbationen auch ohne Therapie zurückbilden, sind unkontrollierte Studien wenig aussagekräftig.

Beispielsweise wurde die zufällige Verteilung der Patienten auf Versuchs- und Kontrollgruppen (Randomisation), die der Statistiker fordert, um Störungen durch zusätzliche Parameter wie Alter, Geschlecht und Allgemeinzustand zu eliminieren (ÜBERLA 1972), nur selten vorgenommen.

Weitere Faktoren, die den Krankheitsverlauf und das Untersuchungsergebnis unabhängig von der Arzneimittelwirkung beeinflussen können, sind die Erwartungen von Arzt und Patient, die mit der Applikation einer bestimmten Therapie verknüpft sind. Zumindest

die Beurteilung des subjektiven Wohlbefindens und anderer nicht objektivierbarer Parameter erfordert daher immer einen Doppelblindversuch. Das wurde besonders bei der Therapie der Leberzirrhose mit Leberhydrolysaten deutlich.

Weiterhin war die Dauer der Untersuchungen bei chronischen Lebererkrankungen in vielen Fällen zu kurz. Retrospektive Untersuchungen sind vor allem bei der akuten Hepatitis problematisch, weil verschiedene Epidemien unterschiedlich schwer verlaufen können.

Viele Arbeiten waren nicht verwertbar, weil nicht die Einzelsubstanz, sondern Substanzgemische in Kombinationspräparaten untersucht wurden (Vitamine, Orotsäure u.a.).

Diese Grundregeln (MARTINI et al. 1968, ÜBERLA 1972) wurden wenig beachtet, was viel Verwirrung über die Frage der Indikationen von Leberschutzpräparaten hervorrief. Sicher sind die obengestellten Forderungen an die Methodik klinischer Studien in der Praxis nicht einfach durchzuführen und geraten oft in Widerspruch zur Aufklärungspflicht und zu dem Bedürfnis, einem schwerkranken Menschen zu helfen. Aber eine unwirksame Therapie nützt niemandem. Fortschritte in der Lebertherapie, beispielsweise durch Glucocorticoide und Immunsuppressiva wurden nur durch die systematische Austestung in der Klinik erreicht. Deshalb sind großangelegte Untersuchungen mehrerer Häuser zu fordern, um ausreichende Patientenzahlen für aussagekräftige Studien zu erhalten und die Wirksamkeit oder Unwirksamkeit einer Behandlungsmethode abzuklären.

4. ZUSAMMENFASSUNG

In Form einer Übersicht über Biochemie, Wirkungsmechanismus, Tierversuche und Untersuchungen am Menschen, sowie einer tabellarischen Aufstellung wurden die wichtigsten Fakten über verschiedene Lebertherapeutika zusammengestellt. Es sollte abgeklärt werden, was an gesicherten Ergebnissen zur Therapie mit Lebertherapeutika vorliegt. In den Tierversuchen zeichnete sich für die meisten Substanzen eine protektive Wirkung bei verschiedenen Schädigungsmodellen ab. Dagegen konnte keine der untersuchten Substanzen den Krankheitsverlauf bei akuter und chronischer Hepatitis, Leberzirrhose oder beim Koma hepaticum beeinflussen. Ornithin und Alpha-Ketoglutarat führen zu einer kurzfristigen Senkung des Blutammoniakspiegels beim Koma hepaticum. Anabole Steroide und D-Penicillamin sind möglicherweise bei der Leberzirrhose bzw. der chronisch aggressiven Hepatitis therapeutisch wirksam, es fehlen aber noch beweiskräftige Studien. Eine lebensverlängernde Wirkung konnte für keine Substanz nachgewiesen werden. Bei mehreren Substanzen traten ernste Nebenwirkungen auf. Die Abklärung offenstehender Fragen in der Lebertherapie sollte am besten durch multizentrische Studien in Angriff genommen werden.

5. LITERATURVERZEICHNIS

ABERCROMBIE, J.: Pathological and practical researches on diseases of the stomach, the intestinal canal, the liver and other viscera of the abdomen. Edinburgh: Waugh and Innes (1828)

ALEXANDER, M., KLUDAS, M.: Kollagensynthese- Hemmung durch D-Penicillamin bei chronisch aggressiver Hepatitis. MUnch. med. Wschr. 111, 847-5o (1969)

ALEXANDER, M., WILLE, G.: D-Penicillamin-Therapie bei Lebererkrankungen. MUnch. med. Wschr. 116, 211-6 (1974)

ANDRÉ, W.: Erfahrungen mit Vitamin-B12-Therapie bei chronischen Leberkrankheiten in einer Kurpraxis. MUnch. med. Wschr. 1o8, 61o-1 (1966)

ANNESLEY, J.: Researches into the causes, nature and treatment of the more prevalent diseases of India and of warm climates generally. 1.2 ed. London: Longman & Co. (1828)

ANTWEILER, H.: Effects of silymarin on intoxication with ethionin and ethanol. In: Braatz, R., Schneider, C.C. (Hrsg.): Symposium on the pharmacodynamics of silymarin Köln 1974, 8o-3, MUnchen-Berlin-Wien: Urban und Schwarzenberg 1976

ASCHKE, J.: Erfahrungen mit Ornithin-Aspartat bei Leberkranken. Med. Welt 12, 657-62 (1969)

ASSHEUER, J., BOLDT, I., SCHULZ, D., WINKLER, C.: Zur Therapie der Leberzirrhose. Fortschr. Med. 91, 1o85-8 (1973)

BARTSCH, G.G., GERBER, G.B.: Influence of phospholipids on liver damage II. Changes in lipid content and synthesis after liver damage with carbontetrachloride and other agents.
Acta hepatogastroenterologica 22, 228-36 (1975)

BASSAN, H., KENDLER, J., HARINASUTA, U., ZIMMERMANN, H.-J.: Effects of an anabolic steroid (Norbolethone) on the function of the isolated perfused rat liver.
Biochem. Pharmacol. 2o, 1429-35 (1971)

BECKER, K.: Der Einfluß von Metenolonönanthat auf die alkoholinduzierte Fettleber im Tierexperiment.
Acta hepatogastroenterologica 19, 157-16o (1972)

BEHR, J.: Zur Behandlung von Hepatitiden mit organischen Sulfhydrylverbindungen (Reducdyn).
MUnch. med. Wschr. 1oo, 1783-87 (1958)

BENDA, L., ZENZ, W.: Silymarin bei Leberzirrhose.
Wien. med. Wschr. 123, 512-6 (1973)

BODE, C., MARTINI, G.A.: Toxische Leberschäden (Toxic liver injury).
Med. Klin. 65, 8-16 (197o)

BODE, J. CH., BUNGARTZ, G., DÖLLE, W.: Zur Behandlung der akuten Virushepatitis mit Lävulose-Infusionen.
Dtsch. med. Wschr. 1o1, 43-47 (1976)

BOECKER, W.: Die Behandlung von Leberzirrhosen mit intravenös injizierbaren Leberhydrolysaten.
Med. Klin. 15, 641-55 (1956)

BOEDER, K.J., SCHMIDT, H., KHAMSI, A.: Therapie akuter und chronischer Lebererkrankungen mit einer Vitamin-B 12-Kombination und anabolen Hormonen.
Med. Welt 14, 73o-4 (1966)

BÖHLE, E.: Nahrungsfette und Stoffwechsel.
MUnch. med. Wschr. 1o6, 1165-75 (1964)

BÖRNER, E.: Hepatitisverlauf mit und ohne Vitamin-B12-Folsäure-Therapie.
Med. Welt 21, 11o7-12 (197o)

BÖRNER, E.: Behandlungsmöglichkeiten von chronischen Lebererkrankungen mit und ohne Vitamin-B12-Folsäure-Gaben.
Med. Welt 23, 1o77-8o (1972)

BRENNER, G.: Über den Einfluß von Xantinol - nicotinat auf den Leberstoffwechsel.
Therapiewoche 2o, 1566-79 (197o)

BREUER, H., SCHÖNFELDER, M., SCHREIBER, H.W., BURGMANN, W.: Wirkung der Thioctsäure auf die Aktivität verschiedener Serumenzyme bei chronischen Lebererkrankungen.
Acta hepatosplenologica 9, 1o4-111 (1962)

BRINKMANN, W., KLEIN, B., MÖLLER, E.,: Ist der Rebound-Effekt bei Leberkrankheiten nach Glukokortikoidbehandlung durch Alpha-Liponsäure vermeidbar?
Ther. d. Gegenw. 12, 1774-88 (1971)

BRODANOVÁ, M., BRODAN, V., KORDAČ, V., MAREČEK, Z., SLABOCHOVÁ, Z., KUHN, E.: Metabolic reflection of fructose infusion in cirrhotic patients and the effect of tolbutamide and butylbiguanide.
Acta hepatogastroenterologica 2o, 116-24 (1973)

BRUNS, H., NOLTMANN, E.: Über Sulfhydrylgruppen als Wirkungszentren von Enzymen, ihre physiologische, pathologische und therapeutische Bedeutung.
Materia Med. Nordmark 11, 3-19 (1959)

BUDDECKE, E.: Grundriß der Biochemie,
3. Auflage Berlin - New York: de Gruyter 1973

BURCH, H.B., MAX, P.Jr., CHYU, K., LOWRY, O.H.: Metabolic intermediates in liver of rats given large amounts of fructose or dihydroxyacetone.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 34, 619-626 (1969)

CRAIG, G.M., CRANE, C.W.: Lactic acidosis complicating liver failure after intravenous fructose.
Brit. med. J. 4, 211-2 (1971)

CREUTZFELD, W., BECK, K.: Erhebungen über Ätiologie, Pathogenese, Therapieerfolge und Überlebenszeit an einem unausgewählten Krankengut von 56o Patienten mit Leberzirrhose.
Dtsch. med. Wschr. 91, 682-9 (1966)

DEENEN, L.L.M. VAN: Phospholipide. Beziehungen zwischen ihrer chemischen Struktur und Biomembranen.
Naturwissenschaften 59, 185-91 (1972)

DESPLACES, A.: The effect of silymarin on the histochemical picture in normal liver cells and in phalloidine-intoxicated liver cells. In: Braatz, R., Schneider, C.C. (Hrsg.): Symposium on the pharmacodynamics of silymarin
Köln 1974, 1o3-12, München - Berlin - Wien: Urban und Schwarzenberg 1976

DIEDRICH, R.: Erfahrungen mit Hepabionta in der Behandlung von Leberkrankheiten.
Therapiewoche 18, 14o8-13 (1968)

DÖLLE, W.: Hepatitisches Koma. In Demling, L. (Hrsg.): Klinische Gastroenterologie, 691-7o2, Bd. II, Stuttgart: Thieme 1973

DOHRMANN, R.E., KESSEL, M.E.: Ergebnisse einer Langzeitstudie über die therapeutische Wirksamkeit von Xantinol-nicotinat bei chronischen Hepatopathien. Zeitschr. f. Allgemeinmedizin 51, 1167-72 (1975)

DUTROULEAU, A.F.: Mémoires sur l'hépatite et les abces du foie des pays chauds. Paris: Baillère et fils 1856.

EBERHARDT, G., MÖHR, J., OEHLERT, W., SCHMIDT, E., SCHMIDT, F.W., VONDRÁŠEK, P.:Kontrollierte Studie zur therapeutischen Wirkung von B-Vitaminen und einem anabolen Steroid bei chronischer Hepatitis. Dtsch. med. Wschr. 1oo, 2o75-82 (1975)

EDREIRA, J.G., HIRSCH, R.L., KENNEDY, J.A.: Production of fatty liver with dietary ethanol despite orotic acid supplementation. Quart. J. Stud. Alcohol 35, 2o-25 (1974)

EGER,W.: Experimentelle Beiträge zur Wirkung von Organextrakten als Leberschutzfaktoren. MUnch. med. Wschr. 98, 73-76 (1956)

EULENBURG, A.: Real-Encyklopädie der gesammelten Heilkunde. 11. Band, 2. Aufl., Wien und Leipzig: Urban & Schwarzenberg 1887

EWALD, C.A.: Die Leberkrankheiten. Leipzig: Thieme 1913

FENSTER, L. F.: The non-efficacy of short-term anabolic steroid therapy in alcoholic liver desease.
Ann. intern. Med. 65, 738-744 (1966)

FIGUEROA, R.B.: Mesterolone in steatosis and cirrhosis of the liver.
Acta hepatogastroenterologica 2o, 282-9o (1973)

FINTELMANN, V.: Zur Therapie der Fettleber mit Silymarin.
Therapiewoche 2o, 1o55-62 (197o)

FRANKEN, F.H.: Die Leber und ihre Krankheiten. Zweihundert Jahre Hepatologie.
Stuttgart: F. Enke 1968

FRANKEN, F.H., FALK, H.: The history of liver therapy. In: Schaffner, F., Sherlock, S., Leevy, C.M. (editors): The liver and its diseases, 117-125,
Stuttgart: Thieme 1974

FRIMMER, M.: Modification of experimental liver damage by silymarin. In: Braatz, R. Schneider, C.C. (Hrsg.): Symposium on the pharmacodynamics of Silymarin Köln 1974, 13-22, MUnchen - Berlin - Wien: Urban u. Schwarzenberg 1976

FUJISAWA, K., TSUBOI, E., TANAKA, S., OKABE, K.,:
Clinical experience with AICA in hepatic diseases
The first Japanese Symposium on AICA 1962

GABUDZE, G.J. FR., ECKHARDT, R.D. DAVIDSON, C.S.: Effect of choline and methionine testosterone propionate, and dietary protein on nitrogen balance in patients with liver disease.
J. clin. Invest. 29, 566-76 (195o)

GEIGEL, H.: Ueber Hepatitis suppurativa.
Münch. med. Wschr. 36, 137-8 (1889)

GLATZEL, H.: Sind die "essentiellen Fettsäuren" lebensnotwendig?
Ther. d. Gegenw. 115, 617-37 (1976)

GOHR, H., GÖRGES, TH.: Klinische Untersuchungen über die therapeutische Wirkung des Leberhydrolysates Prohepar bei der Behandlung von Leberkrankheiten unter Kontrolle der Funktionsstörungen im Eiweiß- und Gallenfarbstoffwechsel.
Z. ges. inn. Med. 8, 1o73-77 (1953)

GORDONOFF, T., SCHNEEBERGER, E.W.: Orotsäure und Leberzirrhose.
Int. Z. Vitamin-Forsch. 3o, 2o6-9 (1959)

GREENGARD, P.: Water soluble vitamins.
In: Goodman, L.S., Gilman, A. (editors):
The pharmacological basis of therapeutics.
1549-1563, 5th ed., Mac Millan: New York, Toronto, London 1975.

GROS, H., KIRNBERGER, E.-J.: Der Einfluß von Methionin auf den jodometrisch bestimmten Gehalt des Blutes an reduziertem Glutathion bei Lebergesunden und Leberkranken.
Z. klin. Med. 151, 138-42 (1953)

GROS, H., ZWIRNER, K.: Die Behandlung der chronisch-aggressiven Hepatitis mit D-Penicillamin.
Med. Klin. 69, 333-7 (1974)

GUTBROD, H., KIRNBERGER, E.-J., STILLE, G., WOLF, V.,:
Eigenschaften einer neuen antinekrotischen Kombination für die Behandlung akuter Leberschäden.
Acta hepatologica 5, 1-12 (1957)

HAMMERL, H., PICHLER, O., STUDLAR, M.:
Über die Objektivierung der Silymarinwirkung bei Lebererkrankungen.
Med. Klin. 66, 1204-8 (1971)

HARTMANN, F.: Versuche über die lipotrope Wirkung eines Leberextraktes.
Klin. Wschr. 31, 720-23 (1953)

HASPER, M.: Über die Natur und Behandlung der Krankheiten der Tropenländer durch die medizinische Topographie jener Länder erläutert nebst der in den Tropenländern zur Verhütung derselben zu beobachtenden Diätetik.
Leipzig: Hartmann 1831

HEILMEYER, L., BECK, K.: Zur Therapie der akuten Virushepatitis.
MÜnch. med. Wschr. 111, 837-46 (1969)

HEINRICH, H.C.: Vitamin-Stoffwechsel und Vitamin-Therapie bei Lebererkrankungen.
Med. Welt 35, 1791-1802 (1966)

HEINRICH, H.C.: Therapeutische Wirksamkeit der B-Vitamine und anderer Medikamente bei chronischen Leberparenchymschäden.
MÜnch. med. Wschr. 110, 2311-2 (1968)

HENNEMANN, H.H., HUBERTUS, H., STOCKER, W.G.: Schwere Nebenwirkungen bei der Therapie mit D-Penicillamin.
Dtsch. med. Wschr. 100, 1634-8 (1975)

HILT, G., REITMEIER, H.: Beitrag zur Therapie chronischer Hepatopathien.
Z. f. Allgemeinmed. 49, 327-9 (1973)

HOLZGARTNER, H.: Die Anwendung von Legalon in der internistischen Fachpraxis.
Therapiewoche 2o, 1868-9 (197o)

ISLAM, N., ISLAM, A.: Testosterone propionate in cirrhosis of the liver.
Brit. J. clin. Pract. 27, 125-8 (1973)

JAIN, A. C. S., MUKERJI, D.P.: Observations on the therapeutic value of intravenous B 12 in infective hepatitis.
J. Indian med. Ass. 35, 5o2-6 (196o)

JAMES, I.M., HAMLYN, A.N., BRANT, P.C., HILDREW, P.:
Effect of ornithine alpha oxoglutarate on brain metabolism in patients with chronic liver disease.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 38, 214-8 (1975)

JANIAK, B., KESSLER, B., KUNZ, W., SCHNIEDERS, B.: Die Wirkung von Silymarin auf Gehalt und Funktion einiger durch Einwirkung von Tetrachlorkohlenstoff bzw. Halothan beeinflußten mikrosomalen Leberenzyme.
Arzneimittel-Forsch. 23, 1322-26 (1973)

KALLAI, L., KOCIC, J.: The treatment of chronic liver diseases by means of an extralysate of liver.
Arzneimittel-Forsch 19, 1o3o-1 (1969)

KAUTZSCH, E.: Therapievergleiche bei akuter Hepatitis epidemica
Med. Klin. 6o, 14o1-6 (1965)

KEPPLER, D., RUDIGIER, J., REUTTER, W., LESCH, R., DECKER, K.:
Orotate prevents galactosamine hepatitis.
Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 351, 1o2 (197o)

KIRN, A.: Effect of silymarin on the frog virus 3 induced hepatitis in mice.
In: Braatz, R., Schneider, C.C. (Hrsg.): Symposium on the pharmacodynamics of silymarin Köln 1974, 46-55, München-Berlin-Wien: Urban und Schwarzenberg 1976

KLEINSORGE, H., DÖKERT, B.: Zur Vitamin-B12-Therapie bei Lebererkrankungen.
Das Deutsche Gesundheitswesen 24, 1926-3o (1969)

KNÖBEL, H., BECKER, K.: Die Wirkung eines anabol wirkenden Steroids (Metenolonönanthat) auf den intra- und extra-vasalen Albuminpool bei Leberzirrhose.
Z. f. Gastroenterologie 13, 583-7 (1975)

KOBAYASHI, K., TABE, K., SASAKI, I., NAKAMURA, T.: Clinical studies of AICA orotate (AICAMIN) in chronic hepatic diseases.
Asian Med. Journal 6, 4o-7 (1963)

KOLLATZ, E., KRAMER, A., SCHOPPER, W., SIEDE, W.: Hepagrisevit forte bei chronischen Leberkrankheiten.
Med. Klin. 6o, 2o32-5 (1965)

KRATZSCH, K.-H., PETZOLD, H.: Der Einfluß von Orotsäure auf die Tetrachlorkohlenstoff-Fibrose des Kaninchens.
Z. ges. inn. Med. 22, 284-5 (1966)

KRÜCKEMEYER, K., ANDERS, H.: Experimentelle Untersuchungen über die präventive und kurative Wirkung des Reducdyn an chronisch äthioninvergifteten Rattenlebern.
Materia Medica Nordmark 13, 387-94 (1961)

KÜHN, H.A.: Leberzirrhose und ihre Unterformen.
In: Demling, L. (Hrsg.): Klinische Gastroenterologie, 65o-67, Bd. II
Stuttgart: Thieme 1973

KÜHN, H.A., BAUR, H.: Vergleichende Therapie der akuten Virushepatitis
Dtsch. med. Wschr. 85, 1956-65 (196o)

KÜHN, H.A., KUNTZ, E.: Behandlung der akuten Virushepatitis.
Med. Klin. 62, 1853-6, 1893-8 (1967)

KUMMER, P., OTT, A.,: Untersuchungen der Leberdurchblutung unter der Wirkung von Thioctsäure und anderen Arzneimitteln.
MÜnch. med. Wschr. 1o1, 2399-24o2 (1959)

LEEVY, C.M., TEN HOVE, W., FRANK, O., BAKER, H.: Folic acid deficiency and hepatic DNA-synthesis.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 117, 746-8 (1964)

LEKIM, D., BETZING, H.: Der Einbau von EPL-Substanz in Organe von gesunden und durch Galactosamin geschädigten Ratten.
Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.) 24, 1217-21 (1974)

LEINWEBER, W., GOLDBERG, P., ERB, W.: Ammoniak- und Fettstoffwechsel unter Di-L (+)- ornithin-α-ketoglutarat bei Patienten mit Leberzirrhose und gleichzeitiger Hyperammonämie.
Med. Klin. 71, 1o43-6 (1976)

LEUTHARDT, F.: Der Stoffwechsel der Fruktose.
Schweiz. med. Wschr. 9o, 455-9 (196o)

LEVINE, W.G.: Heavy-Metal antagonists.
In: Goodman, L.S., Gilman, A. (editors):
The pharmacological basis of therapeutics.
912-923, 5th ed., New York - Toronto - London:
Mac Millan 1975

LIEBER, CH. S., DECARLI, L.M.: Study of agents for the prevention of the fatty liver produced by prolonged alcohol intake.
Gastroenterology 5o, 316-22 (1966)

LINDNER, H.: Die Behandlung der Hepatitis epidemica mit Reducdyn.
Med. Welt 4, 218 (196o)

LITTMANN, K.-P.: Was ist gesichert in der Therapie mit anabolen Steroiden.
Internist 14, 621-63o (1973)

MÄENPÄÄ, P.H., RAIVO, K., KEKOMÄKI, M.P.: Liver adenine nucleotides. Fructose-induced depletion and its effect on protein synthesis.
Science 161, 1253-4 (1968)

MANI, N.: Die historischen Grundlagen der Leberforschung.
II. Teil, Stuttgart - Basel: Schwabe 1967

MAROS, T., SERES-STURM, L., LAKATOS, O., SERES-STURM, M.T., BLAZSEK, V.: Investigations regarding the possibility of resorption of the hepatic collagen in experimental toxic cirrhosis, under the effect of "essential phospholipids":
Arzneimittel-Forsch. 23, 1538-42 (1973)

MAROS, T., LAKATOS, O., SERES-STURM, L., FARARASANU, M., BALINT, E., POENARU, E.: Daten zum Anticirrhose-Effekt bestimmter, biologisch aktiver, kurzkettiger Thioaminosäuren.
Arzneimittel-Forsch. 21, 257-61 (1971)

MARTINI, G.A., STROHMEYER, G., DÖLLE, W.: Was ist gesichert in der Therapie von Leberkranken?
Internist 1o, 456-64 (1969)

MARTINI, P., OBERHOFFER, G., WELTE, E.: Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung.
4. Aufl., Berlin - Heidelberg - New York: Springer 1968

MEURET, G., BECK, K., KEUL, J., GRUENAGEL, H.H.:
Zur Therapie des Leberkomas mit Metaboliten des Harnstoffzyklus, Glutamat und Alpha-Ketoglutarat.
Dtsch. med. Wschr. 93, 1194-7 (1968)

MEYER-BURG, J.: Zur antihepatotoxischen Wirksamkeit von Silymarin bei der Galactosamin-Hepatitis der Ratte.
Klin. Wschr. 5o, 1o62-3 (1972)

MICHEL, D., LAMPRECHT, W., GOELDEL, L., ZIMMERMANN, W.:
Zur Wirkung von Fructose und Glucose auf den Gehalt von Kohlenhydratmetaboliten und Adenosinphosphaten im Lebervenenblut bei Lebergesunden und Lebercirrhotikern.
Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. 342, 14o-7 (1965)

MICHEL, H., OGÉ, P., BERTRAND, L.: Action de l'alpha-cétoglutarate d'ornithine sur l'hyperammoniémie du cirrhotique.
Presse Médicale 79, 867-8 (1971)

MÖLLER, E., BRINKMANN, W., WEBER, O., WILDHIRT, E.:
Behandlung chronischer Leberkrankheiten mit Thioctsäure.
Med. Klin. 62, 38o-4 (1967)

MÖRL, M.: Mesenchymsuppressive Therapie der chronisch aktiven Hepatitis mit D-Penicillamin.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 81, 1387-9 (1975)

MOHR, L., STAEHELIN, R.: Erkrankungen der Verdauungsorgane, 2. Teil, Handbuch der inneren Medizin.
2. Aufl., Berlin: Springer 1926

MONGES, H., SALDUCCI, J.: L'orotate D'A.I.C.A. en pathologie hepatique.
Therapeutique 45, 911-2 (1969)

MOREHEAD, CH.: Clinical researches on diseases of India.
London: Longman, Brown-Green and Longmans 1856

MOSHER, L.R.: Nicotinic acid side effects and toxicity: A review
Amer. J. Psychiat. 126, 1290-6 (1970)

MÜTING, D.: Die tägliche Methioninausscheidung im Urin Gesunder und Kranker.
Z. klin. Med. 150, 1-12 (1952)

MÜTING, D.: Die Wirkung einer Langzeitbehandlung mit einer anabolen Substanz (Nodrolondecanoat) auf Proteinsynthese und Abbau sowie Ausscheidungs- und Entgiftungsfunktion der Leber bei chronischen Leberkrankheiten und Diabetes mellitus.
Klin. Wschr. 42, 843-50 (1964)

MÜTING, D.: Pathogenese und Therapie der portalen Enzephalopathie.
Dtsch. med. Wschr. 96, 1403-8 (1971)

MÜTING, D., DOHN, P., REIKOWSKIK, J.:
Die Wirkung hochdosierter intravenöser und oraler Zufuhr essentieller Phospholipide auf den Eiweiß- und Fettstoffwechsel sowie die Enzymaktivitäten chronisch Leberkranker.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 78, 1389-92 (1972)

MURAD, F., GILMAN, A.G.: Androgens and anabolic steroids.
In: Goodman, L.S., Gilman, A. (editors):
The pharmacological basis of therapeutics.
1451-1471, 5th ed., New York -Toronto - London:
Mac Millan 1975

NEUBURGER, M., PAGEL, J.: Handbuch der Geschichte der Medizin.
Bd. I, Jena: Gustav Fischer 1902

NEUBURGER, M., PAGEL, J.: Handbuch der Geschichte der Medizin.
Bd. III, Jena: Gustav Fischer 1905

NEUGEBAUER, W., STÖBERL, F., BUNDESMANN, F.:
Über die Behandlung chronischer Leberkrankheiten mit Medivitan.
Dtsch. med. J. 20, 638-9 (1969)

PAPPAS, A., SCHWARZE, G., VERLERIS-TRIANDAFYLLOU, J.:
Untersuchungen über die antihepatotoxische Wirkung eines Leberextraktes am Modell der Tetrachlorkohlenstoff-geschädigten Rattenleber.
Med. Welt 25, 150-2 (1974)

PERHEENTUPA, J., RAIVIO, K.: Fructose-induced hyperuricaemia.
Lancet 1967 II, 528-31

PERINGS, E., BRUNNER, G., HAUSWALDT, CH., JUNGE, U., SCHULZE, F., SCHUMANN, E.: Tierexperimentelle Befunde zur Wirkung und Nebenwirkung von D-Penicillamin.
Therapiewoche 25, 3731-4 (1975)

PETZINGER, E., HOMANN, J., FRIMMER, M.:
Phalloidin Antagonisten.
Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.) 25, 571-6 (1975)

PETZOLD, H.: Die Wirkung der Thioktsäure auf die Verfettung der regenerierenden Rattenleber.
Acta biol. med. germ. 3, 1-8 (1959)

PETZOLD, H.: Die Wirkung einer Kombination von l-Cystein -l-Homocysteinthiolakton und Fructose auf die experimentelle Fettleber der Ratte.
Arzneimittel-Forsch. 1o, 54o-42 (196o)

PETZOLD, H., NEUPERT, A.: Enzymhistochemische Befunde an der Rattenleber nach Galaktosaminschädigung und Cholinorotat.
Zeitschrift f. inn. Med. 27, 1o87-9o (1972)

PETZOLD, H., ZIEGLER, A.: Der Einfluß von Prodnison und Turinabot auf Gewebsphosphotasen der experimentellen Fettleber der Ratte.
Z. ges. inn Med. 22, 654-7 (1967)

PETZOLD, H., STORCH, H., HOHLFELD, R.:
Der Einfluß von Cholinorotat auf die experimentelle Fettleber der Ratte.
Z. f. inn. Med. 25, 697-7oo (197o)

PHILLIPS, M. J., HETENYI, G. JR., ADACHI, F.:
Ultrastructural hepatocellular alterations induced by in vivo fructose infusion.
Laboratory Investigation 22, 37o-9 (197o)

PREZIOSI, P., NISTICO, G., MARANO, V.:
Double-blind study of a total liver extract in patients with hepatic dysfunction.
Int. J. clin. Pharmacol. 11, 21o-5 (1975)

POSER, G.: Erfahrungen mit Silymarin bei der Behandlung chronischer Lebererkrankungen.
Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.) 21, 12o9-12 (1971)

PUSCH, H.-J., ULLMANN, W.: Langzeitbehandlung der chronischen Hepatitis und der Leberzirrhose.
Med. Klin. 7o, 674-81 (1975)

QUINCKE, H., HOPPE-SEYLER, G.: Die Krankheiten der Leber, 2. Aufl., Wien und Leipzig: Urban und Schwarzenberg 1912

RAUEN, H. M., SCHRIEWER, H.: Die antihepatotoxische Wirkung von Silymarin bei experimentellen Leberschädigungen der Ratte durch Tetrachlorkohlenstoff, D-Galaktosamin und Allylalkohol.
Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.) 21, 1194-12o1 (1971)

RAUEN, H.M., SCHRIEWER, H., FELS, H.:
Die antihepatotoxische Wirkung aliphatischer und heterozyklischer Mercaptoverbindungen bei der Leberschädigung der Ratte durch CCl_4.
Arzneimittel-Forsch. 23, 136-4o (1973)

RAUEN, H.M., SCHRIEWER, H., GEBAUER, B., ABU TAIR, M.:
Die Wirkung "essentieller " Phospholipide bei der akuten experimentellen Leberschädigung durch CCl_4.
Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.) 23, 1332-4 (1973)

REALINI, S., GONVERS, J.J., HOFSTETTER, J-R.:
Essai clinique de la silymarine dans les affections chroniques du foie.
Schweiz. Rundschau Med. (Praxis) 64, 595-8 (1975)

REUTTER, F.W., HAASE, W.: Klinische Erfahrungen mit Silymarin bei chronischen Lebererkrankungen.
Schweiz. Rundsch. f. Med. 64, 1145-51 (1975)

RÓKA, L., MIERTSCH, H.J.: Prüfung von Di-L (+)-ornithin-α-ketoglutarat am Modell der isoliert perfundierten Rattenleber.
Arzneimittel-Forsch. 22, 1103-9 (1972)

RUIZ-TORRES, A.: Über den Mechanismus der Penicillaminwirkung auf den Kollagenstoffwechsel.
Arzneimittel-Fosch. 18, 594-7 (1968)

SAUNDERS, W.: A treatise on the structure, economy and diseases of the liver. London 1973. Dtsch. Übers.: Abhandlung über die Struktur, die Oekonomie und die Krankheiten der Leber, wie auch der Eigenschaften und Bestandteile der Galle und der Gallensteine.
Dresden und Leipzig 1795

SCHILDER,M.: Silymarin in der klinischen Prüfung.
Therapiewoche 2o, 3446-54 (197o)

SCHMIDT, F.W., SCHMIDT, E.: Funktionsdiagnostik von Lebererkrankungen. In: Demling, L. (Hrsg.): Klinische Gastroenterologie, 548-565, Bd. II, Stuttgart: Thieme 1973

SCHMIDT, L.: Beiträge zur Therapie des Alkoholismus und alkoholtoxischer Leberschäden.
Therapiewoche 21, 2466-7o (1971)

SCHNACK, H.: Behandlung von Leberzirrhosen mit Xantinol-nicotinat. Ergebnisse im Doppelblindversuch.
MUnch. med. Wschr. 114, 46o-2 (1972)

SCHNACK, H., STEFENELLI, N.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur medikamentösen Beeinflussung der Leberdurchblutung und der Cholerese.
Therapiewoche 2o, 1586-9o (197o)

SCHOLTHOLT, J.: Verhalten von Serumbilirubin und Serumfermenten bei akuter Virushepatitis unter Behandlung mit Reducdyn.
Ther. d. Gegenw. 1o1, 264-7 (1962)

SCHOPEN, R.-D., LANGE, O.-K.:
Beitrag zur Therapie der Hepatosen.
Med. Welt 15, 691-8 (197o)

SCHREIBER, H.W., SCHÖNFELDER, M., SCHRIEFERS, K.H., BREUER, H.:
Wirkung der Thioctsäure auf den Ammoniakgehalt des Blutes bei Leberzirrhosen.
Med. Klin. 56, 1o52-4 (1961)

SCHWIETZER, C.H.: Physiologische Eigenschaften der Orotsäure.
Biochem. Z. 328, 291-3oo (1956)

SCHWIETZER, C.H.: Orotsäure als Arzneimittel.
Ther. d. Gegenw. 1o2, 65-9 (1963)

SEEGER, R.: Die Wirkung von Silymarin auf die osmotische Resistenz der Erythrocyten.
Arzneimittel-Forsch. 21, 1599-16o5 (1971)

SIEDE, W.: Virushepatitis. In: Demling, L. (Hrsg.): Klinische Gastroenterologie, 596-613, Bd. II, Stuttgart: Thieme 1973 a)

SIEDE, W.: Chronische Hepatitis. In: Demling, L. (Hrsg.): Klinische Gastroenterologie, 614-618, Bd. II, Stuttgart: Thieme 1973 b)

SIEDE, W.: Die Therapie der chronischen Hepatitis.
Therapiewoche 25, 4784-98 (1975)

SONNENBICHLER, J.: Stimulation of RNA synthesis by silybin distribution of radioactive silybin in the rat organism.
In: Braatz, R., Schneider C.C. (Hrsg.): Symposium on the pharmacodynamics of silymarin 1974, 192-2o3, München - Berlin - Wien: Urban und Schwarzenberg 1976

SONNENBICHLER, J., MATTERSBERGER, J., ROSEN, H.:
Stimulierung der RNA-Synthese in Rattenleber und in isolierten Hepatozyten durch Silybin, einen antihepatotoxischen Wirkstoff aus Silybum marianum L. Gaertn.
Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 357, 1171-8o (1976)

STANDERFER, S.P., HANDLER, P.: Fatty liver induced by orotic acid feeding.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 9o, 27o-3 (1955)

STILLE, G., WACHTER, H.P.: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Purine als Leberschutzfaktoren.
Z. ges. exp. Med. 122, 199-21o (1952)

STOLL, B., SCHOLZ, U., HAASE, W.: Gibt es eine sinnvolle Lebertherapie?
Med. Welt 27, 7o7-712 (1976)

STROHMEYER, G.: Vitaminstoffwechsel
In: Siegenthaler, W. (Hrsg.):
Klinische Pathophysiologie. S. 248-264, 2. Aufl., Stuttgart: Thieme 1973

STRÜBEL, L., PRINZING, U., PIRTKIEN, R., MÜLLER, W.A.:
Beitrag zur Ätiologie, Prognose und therapeutischen Beeinflußbarkeit von Leberzirrhose und chronischer Hepatitis.
Acta hepato-splenol. 12, 34-44 (1965)

STRÜMPELL, A., SEYFARTH, C.: Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten. Bd. 1, 31. Aufl., Berlin: F.C.W. Vogel 1934

SUDHOFF, K.: Kurzes Handbuch der Geschichte der Medizin. 3. u. 4. Aufl., Berlin: Karger 1922

SZÁM, I.: Die sogenannten ammoniaksenkenden Pharmaka.
In: MÜting, D., Fischer, R.:
Aktuelle Probleme der Pathogenese und Therapie der Leberinsuffizienz.
Kissinger Kolloquium 1972

SZÁM, I., SZENTNER, J., HEGEDÜS-WEIN, I., VASS, A., SZILÁRD, T.:
Therapie experimenteller und klinischer Hyperammonämien mit Ornithin-α-Ketoglutarat.
Wien. med. Wschr. 124, 319-25 (1974)

SZELENY, I., SURTYA, M., ANYOK, E.:
Wirkung von Magnesiumorotat und Orotsäure auf die Enzymaktivität der Leber.
MÜnch. med. Wschr. 112, 1516-19 (197o)

SZIRMAI, E.: La nostra esperienza clinica con aspartato di ornitina.
Minerva Medica 62, 2376-82 (1971)

THALER, H.: Therapie bei chronischen Leberkrankheiten.
Therapiewoche 18, 1699-17o6 (1968)

THALER, H.: Vitamintherapie bei Leberkrankheiten.
Dtsch. med. Wschr. 95, 1581-2 (197o)

TOGHILL, P.J., KNILL-JONES, R.P. WILLIAMS, R.:
A controlled trial of a protein-free liver extract in the treatment of chronic liver disease.
Gut 1o, 882-5 (1969)

TRUTSCHEL, W.: Die Cystein-Fruktose-Behandlung der akuten Hepatitis.
Verhandlungen des Kongresses für Innere Med. 63, 559-566 (1957)

TRUX, F.: Therapie der chronischen Hepatitis.
Z. ärztl. Fortbild. 68, 234-8 (1974)

TUCHWEBER, B.: Modification of experimental liver damage by silymarin.
In: Braatz, R., Schneider C.C. (Hrsg.):
Symposium on the pharmacodynamics of silymarin.
1974, 23-33, München - Berlin - Wien: Urban und Schwarzenberg 1976

ÜBERLA, K.: Nachweis der Unbedenklichkeit (Unschädlichkeit) und der therapeutischen Wirksamkeit. Der Standpunkt des Statistikers.
Therapiewoche 22, 2o46-2o52 (1972)

VIRCHOW, R.: Aus dem pathologisch-anatomischen Curse des Prof. R. Virchow, XII. Icterus.
Wien. med. Wschr. 8, 41o-13 (1858)

VOGEL, G., TROST, W., BRAATZ, R., ODENTHAL, K.P., BRÜSEWITZ, G., ANTWEILER, H., SEEGER, R.:
Untersuchungen zu Pharmakodynamik, Angriffspunkt und Wirkungsmechanismus von Silymarin, dem antihepatotoxischen Prinzip aus Silybum mar. (L) Gaertn.
Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.) 25, 82-96 (1975)

VOIT, K.: Der Glutathionsgehalt des Blutes bei der Leberparenchymschädigung.
MÜnch. med. Wschr. 96, 476-7 (1954)

WAGNER, H., DIESEL, P., SEITZ, M.:
Zur Chemie und Analytik von Silymarin aus Silybum marianum Gaertn.
Arzneimittel-Forsch. 24, 466-71 (1974)

WAGNER, K.-H., WAGNER-HERING, E.: Therapie der experimentellen Lebernekrobiose.
Die Nahrung 15, 141-16o (1971)

WAKISAKA, G.: Vitaminbehandlung bei Lebererkrankungen unter besonderer BerÜcksichtigung von ThioctsÜure und Vitamin B 12.
Therapiewoche 13, 715-7 (1963)

WALLNÖFER, H., HANUSCH, M.: "Essentielle" Phospholipide zur Behandlung von Lebererkrankungen.
Med. Mschr. 27, 331-6 (1973)

WEBSTER, L.T.J., GABUDZA, G.J.:
Effect on portal blood ammonium concentration of administering methionine to patients with hepatic cirrhosis.
J. Lab. clin. Med. 5o, 426-31 (1957)

WEGNER, H.: Essentielle Phospholipide in der Therapie der Hepatitis infectiosa.
MÜnch. med. Wschr. 1o7, 227-31 (1965)

WEITHALER, K.: Zur Behandlung chronischer Leberparenchymerkrankungen, insbesondere Leberzirrhosen mit Leberhydrolysaten.
Wien. klin. Wschr. 5, 83-6 (1956)

WELLS, R.: Prednisolone and testosterone propionate in cirrhosis of the liver, Lancet 196o II, 1416-9

WEWALKA, F.: Die Behandlung der chronischen Leberkrankheiten mit anabolen Steroiden.
Therapiewoche 18, 766-7o (1968)

WEWALKA, F.: Toxische Leberschäden. In: Demling, L. (Hrsg.): Klinische Gastroenterologie, 633-645, Bd. II, Stuttgart: Thieme 1973

WILDHIRT, E.: Die Behandlung chronischer Leberkrankheiten mit Vitamin B 12.
Med. Welt 27, 1489-92 (1965)

WILDHIRT, E., SELMAIR, H.: Neue Erfahrungen bei der Behandlung der akuten Virushepatitis.
MUnch. med. Wschr. 1o9, 887-91 (1967)

WILDHIRT, E.: Therapie chronischer Leberkrankheiten mit D-Penicillamin.
MUnch. med. Wschr. 116, 217-2o (1974)

WILDHIRT, E.: Die medikamentöse Therapie der Leberkrankheiten.
Der informierte Arzt 3, 388-394 (1975)

WILLMANNS, W., BURGMANN, T.: Formiminoglutaminsäureausscheidung bei chronischen Lebererkrankungen und ihre Bedeutung fUr eine Folsäure-Vitamin-B12-Behandlung.
Klin. Wschr. 46, 625-35 (1968)

WINTER, S.L., BOYER, J.L.: Hepatic toxicity from large doses of vitamin B 3 (nicotinamide).
New Engl. J. Med. 289, 118o-2 (1973)

WOODS, H.F., ALBERTI, K.G.M.M.: Dangers of intravenous fructose.
Lancet 1972 II, 1354-57

WOTZKA, R., WEBER, D.: Weitere klinische Erfahrungen mit Ornithin-Aspartat bei Lebererkrankungen.
Ther. d. Gegenw. 111, 4oo-12 (1972)

YU, D.T., BURCH, H.B., PHILIPPS, M.J.:
Pathogenesis of fructose hepatotoxicity.
Laboratory Investigation 3o, 85-92 (1974)

Lebenslauf

Am 17.9.1952 wurde ich, Ute Close, geb. Reinhardt, als Tochter von Hermann und Elisabeth Reinhardt, geb. Diebel, in Erlangen geboren. Mein Vater ist Industriekaufmann. In München besuchte ich von 1958 bis 1962 die Volksschule und anschließend für zwei Jahre das Gymnasium. Nach unserem Umzug setzte ich in Erlangen die Ausbildung fort und legte am 19. Juni 1971 die Reifeprüfung ab. Das Medizinstudium begann ich im Herbst 1971 an der Universität Erlangen-Nürnberg. Im Juni 1972 bestand ich das Vorphysikum, im März 1974 das Physikum. Im Anschluß daran wechselte ich an die Universität Tübingen über und legte dort den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im August 1975 und den Zweiten Abschnitt im März 1977 ab. Am 3. Juni 1977 heiratete ich Paul Bourne Close. Nachdem ich das Praktische Jahr am Diakonissenkrankenhaus in Stuttgart, einem Akademischen Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen absolviert hatte, schloß ich mein Medizinstudium mit dem Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung am 26.4.1978 ab. Die Approbation wurde mir am 31. Mai 1978 vom Regierungspräsidium in Stuttgart erteilt. Im August 1978 trat ich eine Assistenzarzt-Stelle in der Anästhesie-Abteilung bei den Städtischen Krankenanstalten in Esslingen an.